

ZUR ENTWICKLUNG EINES
BERUFSSKREBSÜBERWACHUNGSMODELLS IN DER
CHEMISCHEN INDUSTRIE

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
eines Doktors der Wirtschafts- und So-
zialwissenschaften
(Dr.rer.pol.)
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Dipl.-Math. Claus Duhme
aus Bochum

1981



Digitized by the Internet Archive
in 2026

ZUR ENTWICKLUNG EINES
BERUFSSKREBSÜBERWACHUNGSMODELLS IN DER
CHEMISCHEN INDUSTRIE

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
eines Doktors der Wirtschafts- und So-
zialwissenschaften
(Dr.rer.pol.)
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Dipl.-Math. Claus Duhme
aus Bochum



Referent: Professor Dr. M. Meyer
Korreferent: Professor Dr. L. Horbach

21. Juli 1981

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung	1
1.1 Zur Begründung und Entwicklung des Themas	1
1.2 Probleme der Modellbildung	5
1.3 Formulierung der Zielvorstellungen	11
2. Hintergrund	16
2.1 Berufsbedingte Krebskrankheiten	16
2.2 Die Berufskrebsstudie	17
2.3 Vergleich von Krebs- und Nichtkrebstodesfällen	22
2.4 Ein Ergebnisbeispiel aus der Berufskrebsstudie	24
2.5 Schlußfolgerungen aus der Berufskrebsstudie	26
3. Lineare Diskriminanzanalyse für zwei Gruppen	30
3.1 Ziel der linearen Diskriminanzanalyse	30
3.2 Voraussetzungen zur Durchführung	32
3.3 Methodik	32
4. Multivariate statistische Risikoanalyse (nach CORNFELD)	35
4.1 Ziel der multivariaten statistischen Risikoanalyse	35
4.2 Voraussetzungen zur Durchführung	36
4.3 Mathematische Erläuterungen zum Modell	37
4.4 Methodik	44
4.5 Rechengang	46
5. Der Zusammenhang zwischen Diskriminanzanalyse und Risikoanalyse	48
5.1 Methodischer Zusammenhang	48
5.2 Die Logit-Transformation	48
5.3 Interpretation der Koeffizienten	52
5.4 Aussagekraft der Koeffizienten	54
6. Einführung in das Berufskrebsüberwachungsmodell	57
6.1 Zielsetzung	58
6.2 Durchführbarkeit	61
6.3 Datengewinnung	62
6.4 Unterstützung durch die werksärztliche Abteilung des Betriebes	64
6.5 Restriktionen	65

	Seite
7. Das Berufskrebsüberwachungsmodell	67
7.1 Erfassung aller ehemaligen Werksangehörigen	70
7.1.1 Krebstodesfälle	70
7.1.2 Nicht an Krebs Gestorbene	74
7.2 Multivariate statistische Risikoanalysen für die gestorbenen Werksangehörigen	76
7.2.1 Berechnung der Koeffizienten der linearen Diskriminanzfunktionen	77
7.2.2 Berechnung der Risikokoeffizienten	77
7.2.3 Verteilung der Diskriminanzfunktionswerte	78
7.2.4 Verteilungen der individuellen Risikowerte	78
7.3 Berechnung der individuellen Krebsrisiken für die aktuellen Werksangehörigen und Pensionäre	82
7.3.1 Erfassung der aktuellen Werksangehörigen und der Pensionäre mit zugehöriger Berufsanamnese	82
7.3.2 Berechnung des individuellen Krebsrisikos für verschiedene Krebslokalisationen	83
7.4 Zusätzliche Anamnesen bei den aktuellen Werksangehörigen und Pensionären	86
7.4.1 Tabak und Krebs	87
7.4.2 Alkohol und Krebs	89
7.4.3 Medikamentenanamnese	92
7.4.4 Lebensgewohnheiten	94
7.4.5 Selbstkontrolle	97
7.5 Krebsvorsorgeuntersuchungen	100
7.5.1 Karzinome des Verdauungstraktes	103
7.5.1.1 Kolon-Rektum	104
7.5.1.2 Magen	106
7.5.1.3 Ösophagus	109
7.5.1.4 Pankreas	110

III

	Seite
7.5.2 Karzinome des Respirationstraktes	112
7.5.2.1 Obere Luftwege	113
7.5.2.1.1 Mundhöhle	113
7.5.2.1.2 Nasenrachen	114
7.5.2.1.3 Kehlkopf	115
7.5.2.2 Lunge	116
7.5.3 Das Prostatakarzinom	119
7.5.4 Das Mammakarzinom	121
7.5.5 Genitalkarzinome	123
7.5.5.1 Bei der Frau	123
7.5.5.2 Beim Mann	125
7.5.6 Blasenkarzinom	128
7.5.7 Karzinome der Haut	130
7.6 Grenzen und Möglichkeiten eines Berufskrebsüberwachungsmodells	132
7.6.1 Magenkarzinom	135
7.6.2 Dickdarmkarzinom	136
7.6.3 Bronchialkarzinom	137
7.6.4 Prostatakarzinom	139
7.6.5 Geschlechtsspezifische Karzinome der Frau	139
7.7 Diskussion des Kosten-Nutzen-Aspektes	141
7.8 Vorschlag für ein Entscheidungsmodell	147
8. Ein Anwendungsbeispiel	153
8.1 Datenerhebungen	161
8.2 Auswertungsergebnisse	162
9. Diskussion	178
10. Literaturverzeichnis	184

	Seite
<u>ANHANG:</u> Das Computerprogramm RISIKO	196
1. Das Modell der multivariaten statistischen Risikoanalyse	197
2. Flußdiagramm der Risikoanalyse	198
3. Programmsteuerkarten	201
3.1 RUFE - Karte	201
3.2 PARAM - Karte	201
3.3 Transformationskarte (n)	203
3.4 FORMAT - Karte	203
3.5 Datenkarten	203
3.6 ENDE Karte	203
4. Programmausgabe	204
5. Protokoll	204

1. Einleitung

1.1. Zur Begründung und Entwicklung des Themas

Im Jahre 1965 hat die neu berufene DFG-Kommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe eine Arbeitsgruppe "Berufskrebs" damit beauftragt, die Frage des Auftretens von Krebserkrankungen durch den Umgang mit chemischen Stoffen im Berufsleben durch eine großangelegte Studie zu untersuchen. Drei Unternehmen der chemischen Großindustrie, ein pharmazeutisches Werk, ein großes Automobilwerk, drei Unternehmen der Gummiindustrie und zwei Unternehmen der Erdölindustrie waren zur Mitarbeit bereit. Unter den Voraussetzungen der damaligen Planung war nur ein retrospektiver Ansatz möglich. Er schien geeignet, in die sehr komplexe Problematik einen Einstieg zu finden und orientierende Planungsunterlagen für eine künftige prospektive Studie zu gewinnen. Es war von vornherein klar, daß durch eine retrospektive Studie gültige Aussagen über ursächliche Beziehungen zwischen Arbeitsstoffen und der Entstehung bösartiger Tumoren nicht möglich sind.

Entsprechend dem retrospektiven Ansatz der Studie sollte geprüft werden, ob sich zwischen dem vorausgegangenen beruflichen Umgang mit chemischen Stoffen und der Erkrankung bzw. dem Tod an bestimmten Krebslokalisationen statistische Assoziationen nachweisen lassen.

In einer ersten Veröffentlichung ¹⁾ wurden die dokumentierten Beobachtungen der in den Jahren 1950 - 1968 in den an der Studie beteiligten Unternehmen der Bundesrepublik an Krebs gestorbenen Männer verwertet. Im retrospektiven Ansatz wurde zwischen den Gruppen der an verschiedenen Krebslokalisationen Gestorbenen verglichen, und zwar hinsichtlich der im Laufe des Arbeitslebens erfolgten Exposition gegenüber verschiedenen chemischen Stoffgruppen. Es resultierten daraus eine Reihe statistischer Assoziationen, z.B. für den bekannten ätiologischen

(1) HORBACH, L., KOLLER, S., LOSKANT, H.: Analyse der Krebstodesfälle 1950-1968 in Großbetrieben mit vorwiegend chemischer Produktion im Zusammenhang mit der betrieblichen Exposition
Zentralblatt für Arbeitsmedizin und Arbeitsschutz 25,
225-240 (1975)

Zusammenhang zwischen den Blasenkarzinomen mit den aromatischen Aminen, aber auch mit anderen bisher noch nicht ätiologisch angeschuldigten Stoffgruppen.

Zur weiteren Prüfung ätiologischer Zusammenhänge wurden nur die Daten der Werkgruppe herangezogen, von der auch entsprechende Unterlagen über eine Vergleichsgruppe der an anderen Krankheiten gestorbenen Männer im gleichen Beobachtungszeitraum vorlagen. Dadurch konnten Vergleiche zwischen Krebslokalisationen mit genügend großem Beobachtungsumfang und den Nichtkrebsfällen durchgeführt werden. Durch diese Vergleiche mit den Nichtkrebsfällen konnten die einzelnen Krebslokalisationen unabhängig voneinander auf ihre Assoziationen mit der chemischen Exposition untersucht werden. In einer zweiten Publikation ²⁾ wurden deshalb einige Ergebnisse veröffentlicht, die sich auf eine multivariate Analyse der Expositionsdaten der Krebs- und Nichtkrebstodesfälle stützen. In Anlehnung an ein mehrdimensionales Verfahren von CORNFIELD (9, 94) konnten damit einzelne Stoffgruppen als kanzerogene Risikofaktoren bewertet werden. Wir werden deshalb im folgenden von der ebenfalls in Anlehnung an CORNFIELD-Risikoanalyse sprechen.

Die Ergebnisse aller statistischen Auswertungen und Analysen werden in der sogenannten "Berufskrebsstudie" veröffentlicht, die sich zur Zeit noch in redaktioneller Bearbeitung befindet. Erste Ergebnisse wurden von uns im Rahmen eines interdisziplinären Seminars vorgestellt, welches vom Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation (Leitung: Prof.Dr.med. L. Horbach) und vom Institut für Betriebswirtschaftslehre, insbesondere Operations Research (Vorstand: Prof.Dr.rer.nat. M. Meyer) in den Sommersemestern 1978 und 1979 abgehalten wurden.

Die nun schon jahrelange Beschäftigung mit dem Thema "Berufskrebs" hat uns dazu bewogen, sozusagen ein Überwachungsmodell zu entwickeln, in dem die Erfahrungen aus der Berufskrebsstudie weiterverarbeitet werden,

(2) HORBACH, L., LOSKANT, H., GUGGENMOOS, I., DUIME, C.: Die Krebskrankheiten im Spektrum der Todesursachen in mehreren Werken der chemischen Industrie und ihre Assoziationen mit der vorausgegangenen beruflichen Exposition. Zbl. f. Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Prophylaxe 27, 129-140 (1977)

um zu einem praktisch einsetzbaren Modell zu gelangen, welches einerseits individuelle Risiken, andererseits aber auch Kosten berücksichtigt, die durch medizinische und organisatorische Maßnahmen im Rahmen einer Überwachung entstehen.

Es hat sich als außerordentlich arbeits- und zeitaufwendig erwiesen, die bei der Berufskrebsstudie erhobenen Daten aus verschiedenen Quellen in den Werken zusammenzutragen und bis zur Computerverwertbarkeit aufzuarbeiten. Dieser lange, mühsame Weg muß aufgrund der heutigen technologischen Entwicklung in der elektronischen Datenverarbeitung nicht mehr beschritten werden, da fast jeder mittlere Betrieb über ein Rechnersystem verfügt, über welches die Daten aus den verschiedenen Bereichen eines Betriebes ohne grundsätzliche Probleme zusammengeführt werden können. Außerdem ist mittels dieser technischen Unterstützung eine hohe Qualität der erfaßten Daten möglich. Leider mehren sich die Anzeichen dafür, daß neuere Datenschutzbestimmungen derartige Absichten verhindern könnten.

Eine institutionalisierte Überwachungsstelle könnte z.B. die werksärztliche Abteilung eines Betriebes sein, bei der sämtliche Daten zusammengeführt und mittels Terminal in den Rechner gegeben werden. Die Arbeitsphasen eines Werksangehörigen mit der Zuordnung der dabei infrage kommenden Stoffeinwirkungen wären die Grundelemente einer derartigen Dokumentation, die es vor allem ermöglichen würde, zeitliche Entwicklungen und Tendenzen der Entstehungsbedingungen der Krebskrankheiten zu erkennen. Wichtig wäre die gleichzeitige Erfassung der außerbetrieblichen Einflußfaktoren wie z.B. das Rauchen, spezielle Konsumgewohnheiten sowie die unkritische Einnahme von Medikamenten.

Nur ein adäquates Überwachungssystem - mit der Erfassung möglichst aller ehemaligen Werksangehörigen und der Weiterbeobachtung aller aktuellen und ehemaligen Werkstätigen - kann dazu führen, die potentielle Krebsgefährdung unter Kontrolle zu bekommen. Gleichzeitig ließen sich durch eine exakte Dokumentation Verbesserungen der Situationen erkennen, wie sie zweifellos in den letzten Jahren durch verschiedene Maßnahmen ein-

getreten sind (z.B. in der chemischen Industrie: Übergang von offenen zu geschlossenen Produktionssystemen).

Der Sinn eines Berufskrebsüberwachungssystems muß darin liegen, mit "Argusaugen" jegliche Veränderungen in unserer technisierten Umwelt zu beobachten, zu registrieren und Veränderungen beim Berufskrebs herbeizuführen. Denn es handelt sich um einen Krebs durch Carcinogene, die der Mensch selbst durch die Technisierung und Chemisierung in seine neuen Lebensbedingungen eingeführt hat. Das Problem ist nun, die in die Umwelt des Menschen eingeschmuggelten Fremdstoffe und Fremdeinwirkungen der verschiedensten Arten zu erkennen, wieder aus seiner Umwelt zu entfernen und künftig fernzuhalten. Einem Überwachungssystem kommt dabei die Rolle des Erkennens zu, die sehr mühsam und langwierig sein kann, da mit dem Krebs eine oftmals langandauernde Latenzzeit einhergeht, die Zeit von der ersten Einwirkung bis zum Manifestwerden der Erkrankung. Eine Überwachung in diesem Sinne kann deshalb teuer werden, doch es geht in diesem Falle um den Menschen selber, um seine Gesundheit, um sein Leben.

"Insbesondere muß die Gesundheit der Menschen Vorrang haben vor wirtschaftlichen Interessen. Sub specie humanitatis geht es hier um ein neues Zuordnungsverhältnis von Gesellschaft, Staat und Wirtschaft! Nicht als ob wir übersähen, daß die gleiche Epoche, die uns die Carcinogene gebracht hat, auch die Lebensvoraussetzungen für viele Hunderte von Millionen Menschen und auch die Lebensveränderung gebracht hätte. Darum geht es hier nicht. Hier geht es darum, die Gefahr eines grausamen Todes für Millionen von Menschen zurückzudämmen, um Unheilverhütung und damit um eine neue Sanitäre Revolution. Die erste große sanitäre Revolution der bakteriologischen Ära bescherte der Menschheit eine große neue Erkenntnis: man vermeidet Seuchen und Infektionskrankheiten am sichersten dadurch, daß man den Kontakt mit ihren belebten Erregern vermeidet. Wir sind aufgerufen zu einem neuen Kampf nach dem im Grunde gleichen Prinzip: Man bekämpft den Krebs am besten, indem man ihn verhütet, und man verhütet Krebs am besten, indem man den Kontakt vermeidet mit seinen unbelebten Erregern, den Carcinogenen."³⁾

3) F.H. PAUER: Das Krebsproblem, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1963,

1.2. Das Problem der Modellbildung

Schon in den frühen fünfziger Jahren wurden in Großbritannien und in den USA die ersten mathematischen Modelle für Problemstellungen aus dem Bereich des Gesundheitswesens entwickelt, was man bei PALMER (66) nachlesen kann. Es hat allerdings rund 20 Jahre gebraucht, bis sich Wissenschaftler mit dieser Forschungsrichtung intensiver beschäftigten. In einer Übersichtsarbeit nennt FRIES (26) 188 englischsprachige Zeitschriftenbeiträge mit reinen Operations Research-Anwendungen. Diesem Artikel ist ebenfalls zu entnehmen, daß zwischen 1970 und 1975 mehr Publikationen über mathematische Modelle im Gesundheitswesen veröffentlicht wurden als in den 20 Jahren davor. Das sprunghaft ansteigende Interesse der Wissenschaftler an mathematischen Modelle aus der Statistik und des Operations Research läßt sich sicherlich auch auf die Kostenexplosion im Gesundheitswesen der letzten Jahre zurückführen, zu deren Eindämmung die quantitative Analyse von medizinischen Versorgungseinrichtungen und medizinisch-organisatorischen Maßnahmen einen Beitrag liefern kann, da der weit überproportionale Kostenanstieg im Gesundheitswesen zu einem großen Teil auf die uneffektive Nutzung der Einrichtungen zurückzuführen ist.⁴⁾

Je nach Anwendungsgebiet sind bisher schon die verschiedensten mathematischen Modelle im Gesundheitswesen zum Einsatz gekommen. Es sollen hier einige Literaturstellen genannt werden, die für Anwendungen auf Problemstellungen des Gesundheitswesens relevant erscheinen. SCHWEITZER (81) befaßt sich in seiner Arbeit mit der kostenmäßigen Bewertung von Programmen für Vorsorgeuntersuchungen zur Früherkennung von Krankheiten, wobei er sich der Entscheidungstheorie bedient; VAN DER GAAG, RUTTEN und VAN PRAAG (97) mit der Bestimmung wichtiger Faktoren der Nachfrage nach Krankenhausleistungen in der holländischen Bevölkerung an Hand empirischer Daten (Statistische Datenanalyse); FELDSTEIN, PIOT, SUNDARESAN (23) mit der optimalen Kombination von Maßnahmen zur Eindämmung der Tuberkulose in Korea (Lineare Programmierung); TORRANCE, THOMAS und SACKETT (91) mit einem allgemeinen Modell zur Bewertung von alternativen Behandlungsmethoden und Programmen im Gesundheitswesen (Utility Theory);

(4) Vgl. PAGE, B.: Probleme der Modellbildung im Gesundheitswesen, in:

KANE, THOMPSON und VERTINSKY (46) mit der Analyse der langfristigen Auswirkungen des Bevölkerungswachstums und Gesundheitspolitischer Maßnahmen auf das Gesundheitswesen (Dynamisches Feedbackmodell).

Zu der am häufigsten angewendeten Methode hat sich die Simulation entwickelt. Das liegt einmal an dem Umstand, daß Gesundheitssysteme von Natur aus sehr komplexe Systeme darstellen und sich durch analytische Modelle oftmals nur unzureichend darstellen lassen. Auf der anderen Seite bietet die Computertechnologie mit der entsprechenden Software die Grundlage dafür, daß sich die recht aufwendige und kostensspielige Simulationsmethode realisieren läßt. In diesem Zusammenhang seien die folgenden Arbeiten genannt, die als theoretisches Modell die Simulation beinhalten. O'CONNER und UREAN (63) beschäftigen sich mit Prognosen über Bevölkerungsentwicklungen als Information für Budgetentscheidungen, PAGE (65) mit der Untersuchung alternativer Lagerhaltungsverfahren zur optimalen Versorgung der Krankenhäuser einer Region mit Blutkonserven durch einen regionalen Blutspendedienst, HOLDER und HELLER (37) mit der Beurteilung alternativer Programme der Alkoholikerversorgung in North Carolina, GIERL und SCHMIDT (28) mit der Kostenanalyse und Organisationsplanung im klinisch-chemischen Labor. Diese Auflistung könnte man beliebig fortsetzen, wir wollten hier nur einen kurzen Einblick in die Vielfalt der Anwendungsmöglichkeiten geben.

Vor der Anwendung eines mathematischen Modells steht allerdings die genaue Definition von Zielkriterien, welche das grundlegende Problem bei einer quantitativen Analyse auf dem Gebiet des Gesundheitswesens darstellt. Erst wenn diese Zielkriterien exakt formuliert sind, kann der Planer sich überlegen, welche theoretische Methode eventuell zum gewünschten Erfolg führt. Hier ist allerdings wiederum die Frage bezüglich der Optimierung oder wenigstens der Verbesserung eines untersuchten Systems oder einer Situation zu klären, d.h. genauer gesagt die Frage, nach welchen Größen bzw. Variablen optimiert werden soll. Bei Modellen zur Planung oder Ablaufsteuerung in medizinischen Versorgungseinrichtungen lassen sich sehr oft relevante Größen ohne Schwierigkeiten finden (z.B. Patientenwartezeiten, Bettenbelegungs-

zahlen, Auslastung von Operationsräumen, Einsatz des medizinischen Personals, Blutbankprobleme etc.). Will man jedoch bestimmte medizinische Maßnahmen oder gar Programme im Gesundheitswesen beurteilen oder vergleichen, so steht man vor dem Problem der Bewertung des Gesundheitszustandes des Menschen und der durchzuführenden Maßnahmen.

Ein Begriff, der in diesem Zusammenhang immer wieder fällt, ist der des Risikos, und bei einer aufmerksamen Studie der diesbezüglichen Literatur kann man feststellen, daß die Risikodiskussion bei Modellen im Gesundheitswesen ebenfalls umfangreicher wird. Abgesehen von verschiedenen Risiko-Definitionsfragen (relatives Risiko, siehe IMMICH (42); attributable risk, siehe WALTER (100) oder LEVIN (50)) spielt hierbei die quantitative Erfassung des Risikos eine entscheidende Rolle. Dazu muß man zunächst die Frage stellen: Was ist überhaupt "Risiko"?

BODILY (5) versucht in seiner Arbeit "Analysis of Risks to Life and Limb" dieses Problem näher zu durchleuchten, indem er die folgenden Punkte beachtet:

1. Individuelle Risikopräferenzen
2. Nichtstandardisierung der Hintergrundrisiken
3. Die (häufige) Notwendigkeit, Unglücksfälle mit Erkrankungen zu vergleichen
4. Unterscheidung zwischen freiwilligen und unfreiwilligen Risiken
5. Unterscheidung zwischen lebensrettenden und lebensbedrohenden Aktivitäten
6. Bündeleffekte, bei denen Unfälle mit n Individuen genauso ernsthaft angesehen werden wie mit einem Individuum
7. Mögliche psychologische Effekte und andere spezielle Eigenarten der betrachteten Alternativen

Insgesamt gesehen erscheinen uns jedoch die beiden folgenden Probleme als nicht gelöst, nämlich die subjektiven Präferenzen eines Individuums für verschiedene Lebensrisiken, die ebenfalls im "willingness to pay" zum Ausdruck kommen; und als zweites Problem der "Wert eines Lebens".

Ja es bleibt sogar die Frage offen, ob diese beiden Schwierigkeiten in einem theoretischen Modell überhaupt je gelöst werden können.

Gerade das zweite Problem, nämlich der Wert eines Lebens, wird von einigen Autoren auf eine Art behandelt, die vom humanitären Standpunkt aus strikt abzulehnen ist. Wie paradox klingt es, wenn man den "Wert" eines Kindes, einer Hausfrau oder eines vollbeschäftigten Mannes gerade im Zusammenhang mit Problemen des Gesundheitswesens als verschieden ansieht. Mit welchem Recht wird der Wert eines Mannes um das mehr als zwanzigfache als der eines Kindes angegeben, wo doch das Kind erst noch das ganze Leben vor sich hat (ADAC-Motorwelt), Oktober 1978)?

Wenden wir uns deshalb wieder der Risikodiskussion zu. Im Zusammenhang mit den Kernkraftwerksdiskussionen (Gorleben, Brunsbüttel etc.) in der Bundesrepublik Deutschland steht eine Arbeit von J.W. LATHROP (49), der sich mit der Meßbarkeit des sozialen Risikos und dessen "acceptability" bei Atommüllproblemen beschäftigt. Auch hier bleibt die Frage offen: Was ist ein akzeptables Risiko? Die Antwort berührt ebenfalls die individuelle Sphäre des Menschen, die man in einem allgemeinen Modell nicht erfassen kann.

MEYER (60) versucht den Begriff des Risikos systematisch einzuordnen und geht dabei von der Risikosituation aus. "Als Risikosituation wird der Fall bezeichnet, bei dem alle eine Entscheidung beeinflussenden Rahmenbedingungen zweifelsfrei ("objektiv") durch Wahrscheinlichkeitsverteilungen beschrieben werden können." In der weiteren Diskussion stützt sich MEYER dann auf eine Risiko-Definition, die ROWE (76) in seinem Buch "An Anatomy of Risk" vorstellt:

"Risk is the potential for realization of
unwanted, negative consequences of an event."

Dabei "unterteilt ROWE die Gesamtheit aller solchermaßen definierten Risiken in die beiden Gruppen der freiwillig und unfreiwillig von Menschen übernommenen Risiken. Diese Unterteilung ist von Bedeutung bei der Frage nach der Bereitschaft von Risikoverursachern, Risikobetroffenen und/oder Dritten (Staat, Solidargemeinschaft etc.) zur

Übernahme von Kosten zur Risikoreduzierung.⁽⁵⁾

Hier sind nun zwei ganz entscheidende Stichworte gefallen, nämlich einmal die Risikoreduzierung und zum zweiten die damit verbundenen Kosten. Denn gerade im Gesundheitswesen sind diese beiden Faktoren eng miteinander verknüpft, nicht zuletzt deswegen, weil man mit dem Wort Risiko zugleich die Mortalität meint oder - genauer - die Möglichkeit zu sterben. Risikoreduzierung bedeutet in diesem Fall Erhöhung der Lebenserwartung oder Verminderung der Sterblichkeitsrate, was aber - und das wissen wir alle - z.Tl. erhebliche Kosten verursachen kann.

Dieser Risiko-Kosten-Aspekt spielt in vielen, neueren Arbeiten eine entscheidende Rolle. Wir wollen hier zwei Beispiele nennen. J. LINNERTH (53) diskutiert das Problem der Kosten pro gerettetem Leben (kgL), d.h. Kosten, die mit solchen Maßnahmen verbunden sind, die Todesrisiken reduzieren, um ein Menschenleben zu retten.

"In der gleichen Linie argumentiert Marie-Elisabeth Pate von M.I.T. (1978, S. 11) bei der Beurteilung von Investitionen zur Abschwächung der erwarteten Folgen schwerer Erdbeben in der San Francisco Bay Area. Aufgrund dort erhobener Daten kommt sie zu dem Ergebnis, daß ein Erdbeben-Vorwarnsystem (kgL = 5 1,6 Mio.) einem alternativen Projekt vorzuziehen sei, das konstruktive Veränderungen der Bausubstanz im betroffenen Gebiet zum Gegenstand haben würde (kgL = 22 Mio.)."⁽⁶⁾

Dieses Konzept der Kosten pro gerettetem Leben ist allerdings in vielen Fällen nicht einsetzbar, in denen man ebenfalls eine Risikoreduzierung vornehmen möchte, Kosten pro gerettetem Leben jedoch nicht quantifizierbar sind oder aber als Zielvariable gar nicht relevant sind. Das hängt entscheidend von den Zielvorstellungen des Planers und den Realisationsmöglichkeiten ab, zu einem vorgefaßten Ziel zu kommen. Im Falle eines Berufskrebsüberwachungsmodells stellt die

(5) MEYER, M.: Ein Zielsystem für die Vorbereitung betrieblicher Entscheidungen im Gesundheitswesen, Vortrag gehalten beim 3. Colloquium "Gesundheitsökonomie" der Robert Bosch Stiftung, Ludwigsburg, 22. und 23. November 1979

(6) MEYER, M., a.a.O., S.11

Risikoreduzierung natürlich ein originäres Ziel dar, doch ist die Möglichkeit, ein Leben zu retten, in diesem Sinne nicht gegeben. Das liegt hauptsächlich an der Art der betrachteten Krankheit: Krebs. Würde man beispielsweise im Sinne einer Risikoreduzierung einen möglichen cancerogenen (krebsmachenden) Einflußfaktor irgendwie ausschalten, kann man nicht davon sprechen, man hätte nun ein Leben gerettet. Denn es gibt viele solcher Faktoren, die cancerogen wirken oder wirken können, von denen wir es z.Tl. noch gar nicht wissen, und wir in dieser Hinsicht gar keine Risikoreduzierung durchführen können. Die historische Entwicklung der Berufskrebse zeigt, daß man erst viele Jahre später eine chemische Noxe als den auslösenden Faktor für eine Krebserkrankung feststellt. Anders verhält es sich dagegen z.B. bei einer Erdbebenkatastrophe. Entweder installiert man ein Vorwarnsystem, so daß die Bewohner rechtzeitig evakuiert werden können, oder man konstruiert solche Bauwerke, die einem Erdbeben standhalten und somit die Bewohner schützt. Beide Maßnahmen verursachen Kosten, die sich berechnen lassen.⁷⁾

Bei einem Berufskrebsüberwachungssystem liegen jedoch keine derartigen Zielgrößen vor. Hier könnte man allerdings von einem Vorwarnsystem sprechen, welches - analog einem Seismographen - Veränderungen in der Physiologie des Menschen anzugeben oder besser aufzuspüren versucht.

Es bleibt also festzuhalten, daß wir unser Modell als ein Vorwarnsystem verstehen, welches einerseits berufsbedingte und andererseits Umwelteinflüsse berücksichtigt, damit das Risiko jedes einzelnen Individuums einer Belegschaft, an Krebs zu erkranken, verringert wird. Anders als in der Berufskrebsstudie, die im wesentlichen Zusammenhänge zwischen Krebserkrankungen und chemischen Stoffen aufzudecken versucht hat, möchten wir einen Schritt weitergehen. Im Mittelpunkt unseres Interesses steht das Individuum bzw. das individuelle Krebsrisiko, welches es zu reduzieren gilt. Wir können zu diesem Zeitpunkt kein ausgeklügeltes und einsetzbereites Minimierungsproblem im Sinne eines LP-Modells vorstellen, welches sämtliche relevanten Input- und Outputgrößen, die zu berücksichtigen wären, beinhaltet. Hierzu bedarf es noch umfassender Diskussionen

(7) Vgl. PATE, M.-E.: Cost per Life Saved in Public Projects and Regulations. Paper presented at the ORSA/TIMS Meeting, Los Angeles, November 1978

in einschlägigen Gremien. Wir möchten jedoch einen Vorschlag unterbreiten, damit weitere Anstrengungen in dieser Richtung unternommen werden, wozu diese Arbeit als Grundlage dienen kann. Es handelt sich hierbei um ein Entscheidungsmodell, welches weiterentwickelt werden müßte, damit ein Budget optimal für eine Berufskrebsüberwachung eingesetzt werden kann.

1.3. Formulierung der Zielvorstellungen

Wir möchten nun an dieser Stelle einen Vorschlag für ein Berufskrebsüberwachungsmodell unterbreiten, mit Hilfe dessen wir unsere Zielvorstellungen genauer formulieren können. Das Modell untergliedert sich in die folgenden fünf Punkte.

1. Analyse der ehemaligen, gestorbenen Werksangehörigen, und zwar
 - a) Krebstodesfälle und
 - b) Nichtkrebstodesfälle.
2. Erfassung aller aktuellen Werksangehörigen und Pensionäre mit
 - a) den beruflichen Expositionsdaten,
 - b) den umweltbedingten Einflußfaktoren und
 - c) den medizinischen Routineuntersuchungsergebnissen.
3. Bestimmung von lokalisationspezifischen Risikogruppen in der Belegschaft
4. Auswahl effizienter Krebsvorsorgeuntersuchungen mit Hilfe eines kostenorientierten Entscheidungsmodells
5. Anwendung der Vorsorgemaßnahmen auf die ermittelten Risikogruppen in der Belegschaft

Unter Punkt 1 verstehen wir die folgenden Maßnahmen, die sich im wesentlichen an die Berufskrebsstudie anlehnen. Zunächst werden - nach Möglichkeit - alle ehemaligen, gestorbenen Werkträgern mit ihren zugehörigen persönlichen Angaben (wie Geburtsdatum, Todesdatum, Todesursache) und Expositionsdaten (Stoffgruppenexposition und Expositions-dauer) erfaßt, dokumentiert und abgespeichert (siehe Kapitel 7.1). Diese Daten bilden die Basis für die Risikoanalyse nach CORNFELD (9, 94), die in Kapitel 4 genauer beschrieben wird. Hierbei wird das individuelle Risiko als bedingte Wahrscheinlichkeit, an Krebs bei gegebener Exposition zu sterben bzw. zu erkranken, angegeben. Im wesentlichen stützt sich die Berechnung dieses Risikos auf den Vergleich der erfaßten Krebs- und Nichtkrebstodesfälle in einem Betrieb, damit die Forderung nach Beobachtungs- und Strukturgleichheit erfüllt wird. Gleichzeitig erhält man durch die Risikoanalyse eine Bewertung der Expositions-faktoren (z.B. der Stoffgruppen) durch sogenannte Risiko-koeffizienten, die ein Maß für die mögliche Kanzerogenität der Faktoren darstellen (siehe Kapitel 7.2). Diese Risikokoeffizienten geben einen Hinweis darauf, wie spezielle Präventivmaßnahmen gezielt einzusetzen sind.

Zusätzlich zu den ehemaligen Werkträgern werden die aktuellen Betriebsangehörigen und Pensionäre erfaßt und dokumentiert (Punkt 2).

Hier werden - im Gegensatz zu den ehemaligen Werkangehörigen - allerdings noch zusätzliche Risikofaktoren aufgenommen (wie Rauchen, Alkoholkonsum, Medikamenteneinnahme etc.), die man bei schon Verstorbenen nicht mehr objektiv dokumentieren kann. Die Bedeutung dieser zusätzlichen Faktoren liegt auf der Hand, da neben den beruflichen Faktoren die allgemeinen Umweltfaktoren eine ebenso große Rolle bezüglich der Krebsentstehung spielen. Die kontinuierliche Erfassung aller möglichen Risikofaktoren (sowohl berufliche als auch umweltbedingte), die z.B. bei durchzuführenden Kontrolluntersuchungen eines jeden Werksangehörigen vorgenommen werden kann, erlaubt eine umfassendere Analyse der (späteren) Todesfälle und damit eine exaktere Messung aller Risikofaktoren und diesbezüglicher Rückschlüsse. Die entsprechenden Erhebungs- und Fragebögen stellen wir in den Kapiteln 7.3 und 7.4 vor.

Aufgrund der in einem Betrieb durchgeführten Risikoanalysen - die wie die Berufskrebsstudie als retrospektive Untersuchungen zu verstehen sind -, mit Hilfe der Ergebnisse zusätzlicher Fragebögen und durch medizinische Untersuchungen kann dann der Werksarzt Risikogruppen in der Werkspopulation bestimmen (Punkt 3), die durch das Risiko für eine spezielle Krebslokalisation charakterisiert sind. Daraufhin müssen sich die Personen in den einzelnen Risikogruppen den jeweiligen relevanten Vorsorgeuntersuchungen unterziehen, damit ein Krebsverdacht bestätigt oder verworfen werden kann, d.h. es muß eine eindeutige Diagnosestellung durchgeführt werden, die frühestmöglich vorzunehmen ist. Hierzu werden an entsprechender Stelle moderne Untersuchungsverfahren vorgestellt, die in der Praxis erprobt und anerkannt sind (siehe Kapitel 7.5).

Welche Vorsorgeuntersuchungen zu welchem Zeitpunkt und bei welcher Person angewendet werden sollen, hängt allerdings von zwei Faktoren ab (Punkt 4). Der erste wurde soeben erläutert und ist durch das individuelle Krebsrisiko definiert. Der zweite ist von ökonomischer Natur und wird durch das Budget bestimmt, welches man von der Unternehmerseite her bereit ist, für ein Berufskrebsüberwachungsmodell bereitzustellen. Optimal wäre der Einsatz aller möglichen Vorsorgeuntersuchungen zur Krebsfrüherkennung. Dieses Vorhaben scheitert jedoch aus finanziellen und auch ethischen Gründen. Einerseits schränkt das Budget die Auswahl der Präventivmaßnahmen ein, andererseits sind den Werksangehörigen gewisse Untersuchungen menschlich nicht zumutbar, wenn sie als reine Massenuntersuchungen eingesetzt werden sollen. Man gelangt demnach sehr schnell an die Grenzen eines Berufskrebsüberwachungsmodells (Kapitel 7.6).

Das Budget nimmt quasi eine Filterfunktion bezüglich der Auswahl an Krebsvorsorgeuntersuchungen ein, da es im Rahmen eines Berufskrebsüberwachungsmodells unmöglich ist, alle denkbaren Untersuchungen durchzuführen. Dieses Vorhaben würde den finanziellen Spielraum bei weitem überfordern, so daß wir an entsprechender Stelle alternative Möglichkeiten diskutieren werden. Wir werden deshalb in diesem Zusammenhang das Kosten-Nutzen-Problem anreißen (Kapitel 7.7) und diesbezüglich einige Daten aus der neueren Literatur zitieren.

Wir haben bei unseren Überlegungen wertvolle Hinweise aus einer Arbeit von TRIFON und GAFNI (93) erhalten, welche die Wirtschaftlichkeit der Präventivmedizin für den Fall des Bluthochdrucks untersuchen. Im Gegensatz hierzu handelt es sich beim Berufskrebs jedoch um ein mehrdimensionales Problem, denn beim Krebs kann man nicht von der Krankheit, sondern von einer Vielzahl von Erkrankungen sprechen, die über den gesamten Organismus verbreitet sein können. Außerdem ist die Krebserkrankung im Frühstadium nicht ohne weiteres feststellbar, wie es beim Bluthochdruck durch eine oder mehrere Blutdruckmessungen möglich ist. Bei der Suche nach einer Krebserkrankung kann man fast von einer "Lotterie" sprechen, da es in den meisten Fällen keine konkreten Hinweise für die Lokalisation gibt. Es müssen daher andere Wege beschritten werden, um eine Risikominderung einer gefährdeten Belegschaft herbeizuführen.

Die Verhinderung, Frühentdeckung und Behandlung (Punkt 5) von Krebserkrankungen sind Investitionen, die eine Verminderung der individuellen Wahrscheinlichkeiten bewirken, ernsthafte - d.h. tödliche Komplikationen aufgrund einer Krebserkrankung im weiteren Verlauf des Lebens zu bekommen. Das vorzustellende Berufskrebsüberwachungsmodell soll dem Werksarzt eine Entscheidungshilfe geben, spezielle Vorsorgeuntersuchungen bei bestimmten Risikogruppen gezielt einzusetzen, um eine mögliche Krebserkrankung frühzeitig entdecken zu können. Wünschenswert wären lokalisationspezifische Krebsvorsorgeuntersuchungen, die eine 100% sichere Diagnosestellung (Krebs ja oder nein!) ermöglichen. Der Einsatz solcher Maßnahmen im Rahmen eines Berufskrebsüberwachungsmodells scheitert jedoch am Budget, so daß man aus dem Pool aller möglichen Untersuchungen nach speziellen Optimalitätskriterien solche herausfiltern muß, die den Gesamtnutzen - der natürlich näher definiert werden müßte - maximieren. Unser Vorschlag für ein derartiges Optimalitätskriterium besteht in der Reduzierung des Diagnosefehlers bzw. Maximierung der Diagnosesicherheit (siehe Kapitel 7.8).

Zum Schluß unserer Arbeit werden wir ein Anwendungsbeispiel für die multivariate statistische Risikoanalyse nach CORNFIELD anführen (Kapitel 8), indem wir die Expositionsdaten von 65 noch nicht gestorbenen

Krebsfällen aus der Berufskrebsstudie analysieren und lokalisations-spezifische, individuelle Krebsrisiken berechnen. Diese Risiken stellen einen ersten Anhaltspunkt für eine Risikogruppe dar, der durch einen Vergleich mit der tatsächlichen diagnostizierten Krebslokalisation diskutiert wird.

Zunächst möchten wir jedoch einige grundlegende Faktoren für die vorliegende Arbeit darstellen, die sich zum größten Teil aus der Mitarbeit im Rahmen des Forschungsprojektes "Berufskrebsstudie" ergeben.

2. Hintergrund

In diesem Kapitel soll die Motivation für die vorliegende Arbeit dargestellt werden, und zwar zunächst einmal der praktische Hintergrund, der sich aufgrund einer am Institut für medizinische Statistik und Dokumentation durchgeführten sogenannten Berufskrebsstudie (BKS) darstellen läßt, und zweitens der theoretische Hintergrund für ein Überwachungsmodell, der mit Hilfe verschiedener theoretischer Modelle aus der Statistik erklärbar und definierbar ist.

2.1 Berufsbedingte Krebskrankheiten

Der sogenannte Schneeberger und Joachimsthaler Lungenkrebs wurde bereits 1879 von HÄRTING und HESSE (36) erkannt. Es handelte sich dabei um eine bis dahin eigentümliche Krankheit von Bergleuten im Erzgebirge, der etwa 75% aller Beschäftigten zum Opfer fielen. Heute wird allgemein das Vorkommen radioaktiver Schwebestoffe aus Uran- und Radiumerzen in den Bergwerksgruben als Ursache der Erkrankung angenommen. Allerdings glaubt der Wissenschaftler HAMMOND (33), daß aufgrund anderer Untersuchungen derselben Krankheit möglicherweise dem gleichzeitigen Vorkommen von Chromaten, Nickel und Arsen ebenfalls eine bedeutende Rolle als ätiologischer Faktor zukommt.

Im Jahre 1895 hat REHN (71) erstmals auf dem Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie die aromatischen Amine für die Entstehung des Blasenkrebses bei Arbeitern in der Farbstoffindustrie als wichtigen Faktor angeschuldigt.

Weiterhin bemerkte im Jahre 1932 der Werksarzt JONAS (15) eine Häufung von Lungenkrebs bei Arbeitern, die früher in einem schon seit längerer Zeit stillgelegten Chromatbetrieb beschäftigt waren. Er berichtete seine Beobachtungen 1932 auf einer Fabrikärztekonzferenz und veröffentlichte diese einige Zeit später.

Diese und weitere internationale anerkannten Studien veranlaßten die Deutsche Forschungsgemeinschaft, eine Arbeitsgruppe unter dem Titel "Berufskrebs" zu gründen mit dem Auftrag, die in der Nachkriegszeit re-

gistrierten und gutachterlich als berufsbedingt anerkannten Krebserkrankungen - im wesentlichen zwischen 1948 und 1963 - zusammenzustellen, und zwar getrennt nach unterschiedlichen chemischen Noxen. Im Jahre 1967 veröffentlichte E. GROSSE (31) diesen Bericht. Die Tabelle 1 gibt einen Überblick über die erfaßten Fälle.

2.2 Die Berufskrebsstudie

Da die oben genannte Arbeitsgruppe ihre Arbeit im Jahre 1963 beendete und eine Anschuldigung gewisser chemischer Substanzen vor der Veröffentlichung von GROSS abzusehen war, gründete die Deutsche Forschungsgemeinschaft im Jahre 1965 eine Kommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe und beauftragte eine neue Arbeitsgruppe "Berufskrebs", vor allem in der chemischen Industrie das Auftreten von Krebserkrankungen durch berufliche Einflüsse weiter zu untersuchen.

Nachdem die Arbeitsgruppe rund 30 Großbetriebe in der Bundesrepublik angeschrieben hatte, fanden sich 10 Unternehmen bereit, mit der Zustimmung der Unternehmensleitung, an der Untersuchung teilzunehmen. Es handelte sich dabei um

- drei Unternehmen der chemischen Großindustrie,
- ein pharmazeutisches Werk,
- ein großes Automobilwerk,
- drei Unternehmen der Gummi-Industrie und
- zwei Unternehmen der Erdöl-Industrie.

Voraussetzung für die Gewinnung möglichst vollständiger und relevanter Datensätze war die Mitarbeit der Werksärzte in den beteiligten Unternehmen, ohne deren Hilfe die Durchführung der sogenannten Berufskrebsstudie überhaupt nicht möglich gewesen wäre.

Es sollte nämlich untersucht werden, ob sich aufgrund umfangreicher Datensammlungen bei bestimmten beruflichen Expositionen - seien diese als kanzerogen bekannt oder nicht - Hinweise auf Zusammenhänge mit dem Auftreten bestimmter Krebslokalisationen finden lassen. Neben dieser ätiologischen Hypothesenprüfung sollten auch Informationen über die zahlenmäßige Bedeutung einzelner Krebskrankheiten bzw. Krebslokalisa-

Tabelle 1: Berichtsfälle nach Noxen und Krebslokalisationen der Studie der früheren Kommission für Berufskrebs der Deutschen Forschungsgemeinschaft (E. GROSS)

Noxe	Krebslokali- sation	Typische Be- gleiter- krankungen	Fallzahl
Arsen und Verbindungen	Lunge, Haut, Leber und andere Lokali- sationen	Hyperkeratose, Melanose, Arsenwarzen	110
Chrom und Verbindungen	Lunge		98
Alkylsulfide (Lost)	Lunge und andere Lokali- sationen	Konjunktivi- tis, Keratitis, Dermatitis	15
Radioaktive und andere ionisieren- de Strahlen	Lunge		15
Asbest	Lunge	Asbestose	21
Beryllium und Verbindungen	Lunge	Berylliose	1
Ruß, Rohparaffin, Teer, Antrazin, Pech und ähnl. Stoffe	Haut		34
Aromatische Amine	Harnwege		145
Gesamtzahl			439

tionen bei den Werksangehörigen im Vergleich zur Bevölkerung gewonnen werden.

Diese Zielsetzungen benötigten als Voraussetzung natürlich die Erfassung aller Krebserkrankungsfälle in einem bestimmten Beobachtungszeitraum in den beteiligten Unternehmen, und nicht nur die der anerkannten Berufskrebsfälle, deren Zahl verschwindend gering gegenüber allen Krebstodesfällen bei den Werksangehörigen war. Um eine einheitliche Erfassung zu gewährleisten, wurden im Beobachtungszeitraum von 1950 - 1968 die an Krebs gestorbenen Werksangehörigen und die Pensionäre der beteiligten Betriebe in die Untersuchungen einbezogen. Aus einer der beteiligten Werkgruppen wurden ebenfalls die im gleichen Zeitraum an anderen Todesursachen Gestorbenen in vergleichbarer Weise erfaßt. Außerdem war es in dieser Werkgruppe möglich, für die Jahre 1960 - 1968 den mittleren aktuellen Personalbestand der werksangehörigen Männer sowie der Pensionäre anzugeben. Damit war für diese Werkgruppe die Möglichkeit gegeben, in gewisser, nicht unproblematischer Weise Angaben zur Krebsmortalität zu machen und derjenigen der Bevölkerung gegenüberzustellen.

Um überhaupt statistisch gesicherte Aussagen machen zu können, benötigt der Wissenschaftler vollständige und natürlich auch exakte Daten. Weiterhin sollen möglichst viele Krebstodesfälle erfaßt werden, so daß sich die Ergebnisse auf eine umfangreiche Datensammlung stützen können.

Die Erfassung der einzelnen Fälle ging so vor sich, daß in den werksärztlichen Dienststellen zunächst alle greifbaren Unterlagen über bereits bekannte Krebsfälle gesammelt wurden und darüber hinaus für jeden Todesfall in dem Beobachtungszeitraum nach der Todesursache gefragt wurde. Soweit diese nicht aus den vorhandenen Aktenunterlagen hervorging, mußte Einblick in die Leichenschauische genommen werden. Dabei auftretende rechtliche Schwierigkeiten wurden dank der Einsicht der zuständigen Behörden bis auf wenige Ausnahmen ausgeräumt. Es gelang daher, bei über 95% aller Verstorbenen die Todesursache abzuklären und in dieser Vollständigkeit auch die Krebstodesfälle zu erfassen. Selbstverständlich wurden alle zur Verfügung gestellten Unterlagen vertraulich behandelt. Lediglich der Werksarzt und seine für diese Aufgaben

Tab. 2: In der Berufskrebsstudie erfaßte und dokumentierte Krebsfälle nach Werkgruppen und Produktion im Beobachtungszeitraum von 1950 bis 1968

Werkgruppe	Produktion	An Krebs Gestorbene		Krebskranke (lebend)		Krebsfälle insgesamt	
		abs.	%	abs.	%	abs.	%
I	Chemie	1722	38,7	171	25,9	1893	37,
II	Chemie	726	16,3	318	48,3	1044	20,
III	Chemie	1403	31,6	65	9,9	1468	28,8
IV ₁	Pharmazeut.Pr.	12	2	4	4	16	2
IV ₂	Erdölverarbeitung	109	18	19	18	128	18
IV ₃	Gummi	349	59	35	33	384	55
IV ₄	Automobile	124	21	47	45	171	25
		594	100	105	100	699	100
IV	Verschieden	594	13,4	105	15,9	699	13,7
Summe		4445	100,0	659	100,0	5104	100,0

eingesetzten Mitarbeiter erhielten Kenntnisse über die Todesursachen, so daß ein möglichst hoher Datenschutz gewährleistet war.

In der Tabelle 2 ist eine Übersicht über die in der Berufskrebsstudie dokumentierten Krebsfälle wiedergegeben. Die absoluten Zahlen und ihre prozentualen Verteilungen auf die einzelnen Werkgruppen und Produktionsarten können allerdings keinen Aufschluß über die Häufigkeiten der Krebserkrankungen in den einzelnen Unternehmen geben, da sehr unterschiedliche Belegschaften zugrunde liegen. Sie sollen lediglich den Umfang der Untersuchungen kennzeichnen. Von einzelnen Werken wurden auch noch lebende Krebskranke erfaßt und deren Daten dokumentiert. Die Zahlen sind ebenfalls in der Tabelle 2 angegeben. Sie deuten darauf hin, daß die Erfassung der nicht Gestorbenen in sehr unterschiedlichem Maße erfolgt ist. Der Anteil dieser Fälle an den in den Werkgruppen insgesamt beobachteten Krebsfällen schwankt zwischen 4% in Werkgruppe III und 30% in Werkgruppe II. Bei den hauptsächlich durchgeführten statistischen Vergleichen wird die Gruppe der erfaßten lebenden Krebskranken in der Berufskrebsstudie deshalb nicht berücksichtigt.

In einer ersten Veröffentlichung (38) wurden in einem retrospektiven Ansatz zwischen den Gruppen der an verschiedenen Krebslokalisationen Gestorbenen die im Laufe des Arbeitslebens erfolgte Exposition mit den verschiedenen chemischen Stoffgruppen verglichen. Es wurden statistische Assoziationen zwischen Expositionsfaktoren und der Krebslokalisation geprüft. Gruppen von Werksangehörigen mit verschiedenen Krebslokalisationen bildeten dabei die Vergleichsreihen unter der Annahme, daß verschiedene Karzinogene zu Krebserkrankungen spezifischer Lokalisationen führen. Es ergaben sich eine Reihe statistischer Assoziationen, z.B. für den bekannten ätiologischen Zusammenhang zwischen Blasenkarzinomen mit den aromatischen Aminen, aber auch mit anderen bisher noch nicht ätiologisch angeschuldigten Stoffgruppen. Es war allerdings bekannt, daß die eingeschlagene statistische Vorgehensweise nicht ohne weiteres eine Beurteilung der aktuellen Verhältnisse im Arbeitsleben zuließ. Die insbesondere in quantitativer Hinsicht stark von den angewandten Produktionsverfahren abhängige Exposition der im Beobachtungszeitraum aufgetretenen Krebserkrankungsfälle, die schon ein höheres Alter erreicht

hatten, lag z.T. Jahrzehnte zurück. Außerdem waren die statistischen Vergleiche der verschiedenen Kollektive in der Hinsicht problematisch, daß Werksangehörige verschiedener Werkgruppen miteinander verglichen wurden. Aufgrund der oftmals stark voneinander abweichenden Produktionsverfahren und Umweltbedingungen innerhalb der verschiedenen Betriebe schienen die durchgeführten Analysen doch recht zweifelhaft und wenig aussagefähig.

2.3 Vergleich von Krebs- und Nichtkrebstodesfällen

Ein retrospektiver Vergleich - die Berufskrebsstudie wurde als retrospektive Studie gewählt, da die Erfassung von Einflußfaktoren aus Aktenunterlagen erfolgte, die schon lange vor der Erkrankung des betreffenden Werksangehörigen niedergelegt und somit durch die Tatsache der Erkrankung unverzerrt erfaßt wurden - auf Unterschiede der vorausgegangenen Exposition zwischen Krebslokalisationen kann nur unter der Voraussetzung Ergebnisse bringen, wenn für die Entstehung einer Geschwulst mit bestimmter Lokalisation spezifische chemische Noxen infrage kommen. Deshalb war es von Interesse, eine Vergleichsgruppe von nicht an Krebs gestorbenen Männern aus dem gleichen Beobachtungszeitraum und aus den gleichen Betrieben (d.h. also mit gleichen Einflußbedingungen) zu gewinnen.

Da ohnehin alle Gestorbenen im Beobachtungszeitraum erfaßt werden mußten, um die Krebstodesfälle zu ermitteln, wurden in Werkgruppe III auch alle Nichtkrebstodesfälle voll erfaßt und dokumentiert. Es handelte sich um 2724 im Beobachtungszeitraum von 1950 - 1968 gestorbene Männer, davon 154 Unfalltote.

Durch die gleichartige Dokumentation der im Beobachtungszeitraum an anderen Todesursachen Gestorbenen in der untersuchten Werkgruppe konnten für eine zweite Veröffentlichung (39) Vergleiche zwischen Krebslokalisationen mit genügend großem Gruppenumfang und den erfaßten Nichtkrebstodesfällen durchgeführt werden. Mit Hilfe dieser Vergleiche können die gewonnenen Krebslokalisationen unabhängig voneinander auf ihre Assoziationen mit der chemischen Exposition untersucht werden, was im Rahmen

der ersten Veröffentlichung noch nicht möglich war.

Das Hauptproblem bei der statistischen Analyse war nun, ein adäquates, mathematisch-statistisches Modell zu finden, welches das Datenmaterial und die Gruppenunterschiede bei den Krebs- und Nichtkrebstodesfällen möglichst ausschöpfen würde. Beobachtet man einmal die reale Situation, so ist die Mehrheit der erfaßten Fälle im Laufe des Berufslebens einer Vielzahl von Stoffgruppen - nebeneinander und nacheinander - ausgesetzt gewesen. Pro Fall wurden die vorausgegangenen Tätigkeitsphasen an bestimmten Einsatzstellen im Betrieb in zeitlicher Folge festgestellt. Es zeigte sich, daß eine große Mannigfaltigkeit der Exposition gegenüber chemischen Stoffen in den verschiedensten Verarbeitungsformen, mit denen der einzelne an einer Arbeitsstelle Umgang hatte, in Betracht zu ziehen war. In der Werkgruppe III wurden aus umfangreichen Unterlagen 1228 Bezeichnungen einzelner chemischer Stoffe - z.Tl. definierte chemische Verbindungen, z.Tl. globale Bezeichnungen für verschiedene Stoffgemische - gefunden, die tatsächlich auf den Werksangehörigen Einfluß nehmen konnten. Auf der anderen Seite wurde festgestellt, daß die Krebstodesfälle in 797 verschiedenen Betriebsteilen der Werkgruppe III und dabei nach 258 unterscheidbaren Tätigkeiten eingesetzt waren. Damit überhaupt eine sinnvolle Dokumentation möglich war, wurden die Tätigkeiten in sogenannte Berufsgruppen, die Betriebsteile in Produktionsgruppen und die Stoffe selber in Stoffgruppen eingeteilt.

Aufgrund dieser Klassifizierungen war es möglich, daß die Krebs- und Nichtkrebstodesfälle in Anlehnung an CORNFIELD in eine multivariate Analyse der realen Situation eingehen konnten. Das bedeutet, daß pro Fall eine geordnete Anzahl von Einflußfaktoren - und zwar von Stoffgruppen, denen der einzelne Werksangehörige im Laufe seines Berufslebens exponiert war - berücksichtigt werden konnte, so daß dieses Vorgehen zu einer Bewertung der einzelnen Stoffgruppen als kanzerogene Risikofaktoren und zur Möglichkeit einer Wahrscheinlichkeitsaussage über die Kanzerogenität der erfaßten Gesamtexposition eines Falles führt.

Das Verfahren von CORNFIELD, welches sich hauptsächlich an die lineare Diskriminanzanalyse anlehnt, wird in den nächsten Kapiteln vorgestellt, da es im wesentlichen dem methodischen Hintergrund einer Risikoanalyse

im Rahmen eines Berufskrebsüberwachungsmodells, so wie es im 7. Kapitel dieser Arbeit vorgestellt werden wird, entspricht.

2.4 Ein Ergebnisbeispiel aus der Berufskrebsstudie

Damit der Leser einen Einblick in die Ergebnisdarstellung der Berufskrebsstudie erhält, soll in diesem Abschnitt ein Beispiel angeführt werden.

Aus den durchgeführten Risikoanalysen der Werkgruppe III wird hier die der an Magenkrebs gestorbenen Werksangehörigen im Vergleich mit den 2750 männlichen Nichtkrebstodesfällen als Beispiel ausgewählt. Es hat sich als zweckmäßig erwiesen, von den insgesamt 36 Stoffgruppen nur 30 zu berücksichtigen, da die restlichen 6 besonders heterogen und wenig exakt definierte Restgruppen waren.

In Tabelle 3 sind die den einzelnen, angegebenen Stoffgruppen zugeordneten Koeffizienten b_i der sogenannten linearen Diskriminanzfunktion (siehe Kapitel 3), die für die an Magenkrebs Gestorbenen im Vergleich mit den Nichtkrebsfällen berechnet wurden, sowie deren Standardabweichungen und die durch Division erhaltenen standardisierten Koeffizienten b_i^S angegeben.

Koeffizienten b_i^S mit positivem Vorzeichen sprechen für einen krebsbegünstigenden Risikofaktor, d.h. für eine anzuschuldigende Stoffgruppe.

Positive Risikokoeffizienten werden dann als wesentlich in Betracht gezogen, wenn sie in der standardisierten Form b_i^S größer als 2 sind. Das ist bei der hier vorgestellten Analyse des Magenkrebses bei folgenden Stoffgruppen (=Risikofaktoren) der Fall:

- 24: Kohlenstoffgruppe
- 19: Alkaloide
- 28: Kupfer, Zinkgruppe, Gruppe der seltenen Erden,
Titangruppe, Gruppe der Platinmetalle
- 8: Dreiwertige Sauerstofffunktionen,
einbasische Carbonsäuren

Tabelle 3:

Koeffizienten der linearen Diskriminanzfunktion b_i , deren Standardabweichungen s_{b_i} und standardisierte Risikokoeffizienten b_i^s für die Krebsolikalisation: Magen

Stoffgruppen	Koeffizienten b_i	Standardabw. s_{b_i}	stand. Koeff. b_i^s
1	0.0152	0.0229	0.665
2	0.0055	0.0175	0.315
3	-0.0018	0.0156	-0.115
4	0.0149	0.0319	0.467
5	-0.0154	0.0198	-0.778
6	-0.0439	0.0148	-2.970
7	0.0117	0.0295	0.398
8	0.0535	0.0167	3.200
9	0.0070	0.0189	0.369
10	0.0307	0.0184	1.664
11	0.0357	0.0203	1.761
12	0.0496	0.0173	2.875
13	0.0134	0.0162	0.828
14	0.0071	0.0151	0.472
15	-0.0201	0.0194	-1.035
16	-0.0619	0.0190	-3.254
17	-0.0186	0.0237	-0.785
18	-0.0693	0.0178	-3.896
19	0.1167	0.0258	4.532
21	0.0060	0.0153	0.392
22	0.0083	0.0139	0.600
23	-0.0604	0.0145	-4.168
24	0.0632	0.0130	4.846
25	-0.0558	0.0196	-2.844
26	0.0295	0.0159	1.852
27	-0.0271	0.0136	-1.900
28	0.0560	0.0173	3.236
29	-0.0542	0.0177	-3.062
30	0.0360	0.0168	2.139
36	-0.0107	0.0053	-2.015

- 12: Aromatische Verbindungen mit einwertigen Funktionen außer Aminen, Azoverbindungen und Hydrazinen
- 30: Eisengruppe

Aufgrund der Risikoanalyse müssen diese Stoffgruppen als kanzerogen für den Magenkrebs angesehen werden. Es muß allerdings betont werden, daß diese Stoffgruppen eine Vielzahl von Stoffen umfassen, die genauer untersucht werden müssen, damit ein eindeutiger Hinweis auf den kanzerogenen Stoff gefunden werden kann (z.B. durch tierexperimentelle Untersuchungen). Dies ist auch nicht die Aufgabe des Epidemiologen, sondern des Toxikologen.

Als weitere Tabelle in diesem Abschnitt soll eine Übersicht (Tab. 4) vorgestellt werden, die zeigt, daß sich bei etwa der Hälfte der Stoffgruppen, die in den verschiedenen Analysen berücksichtigt wurden, positive Risikofaktoren bei verschiedenen Krebslokalisationen ergaben, die größer als zwei waren.

Diese Übersicht zeigt, daß einerseits Zusammenhänge von einzelnen Stoffgruppen mit mehreren Krebslokalisationen - wenn man die Tabelle spaltenweise liest-, andererseits zwischen einzelnen Krebslokalisationen und mehreren Stoffgruppen vorhanden sind - wenn man die Tabelle zeilenweise liest.

Die Frage bleibt nun, wie man diese Ergebnisse weiter verwerten und ausschöpfen kann, so daß man aufgrund der Feststellung der obigen Zusammenhänge mögliche Vorsorgemaßnahmen trifft.

2.5 Schlußfolgerungen aus der Berufskrebsstudie

Die Erkenntnismöglichkeiten bei retrospektiven, epidemiologischen Studien bestehen darin, daß die Wirkung zurückliegender Einflüsse durch krankheitserzeugende Noxen nachgewiesen werden kann, nicht aber die Schädlichkeit der beruflichen Einflüsse in einer gegenwärtigen Situation. Bei den langen Latenzzeiten zwischen der ersten Einwirkung kanzerogener

Tabelle 4:

In Werkgruppe III erhaltene, deutlich positive standardisierte Risikokoeffizienten ($b_i^S > 2$) im Zusammenhang mit den angegebenen Krebslokalisationen

Krebslokalisation (ICD-Position)	Stoffgruppen															
	1	7	8	9	11	12	13	15	17	19	22	24	26	28	30	36
Magen (151)			X			X	X			X	X	X	X	X	X	
Colon, Rectum (153, 154)	X				X	X				X	X					X
Leber (155)					X	X								X		
Ableitende Harnwege (188, 189)	X				X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Gänge (162)	X				X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Prostata (185)		X			X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Lymphat. und blutb. Organe (200-209)					X	X	X	X	X	X			X	X	X	

Zeichenerklärung: ein in ein Feld eingzeichnetes Kreuz X bedeutet, daß hier ein deutlicher positiver Risikofaktor vorliegt.

Stoffe bis zum Manifestwerden eines Tumors und dem Tod an diesem Tumor ergibt sich eine sozusagen historische Betrachtung der Krebsätiologie. Deshalb sind die folgenden Fragen von zentraler Bedeutung:

1. Wie lassen sich die Ergebnisse der Berufskrebsstudie optimal dahingehend nutzen, um dem gegenwärtigen und künftigen Entstehen berufsbedingter Krebserkrankungen wirksamer entgegenzutreten?
2. Welche Ansätze für epidemiologische Anschlußuntersuchungen sind nach den Erfahrungen der Berufskrebsstudie zweckmäßig?

Es liegt im Interesse des an der Berufskrebsstudie beteiligten Epidemiologen, Folgerungen für die Früherkennung beruflich bedingter Krebserkrankungen aus der Studie zu ziehen. Die Risikoanalysen haben gezeigt - siehe z.B. vorigen Abschnitt 2.4 - , daß sich für alle geprüften Krebslokalisationen statistisch gesicherte Unterschiede in der vorausgegangenen Exposition im Vergleich zu den Nichtkrebstodesfällen nachweisen lassen. Bei rund einem Viertel aller Krebstodesfälle in der untersuchten Werkgruppe lassen sich die Expositionsvektoren von denen der Nichtkrebstodesfälle deutlich trennen. Es sind dies die Fälle mit besonders langen Expositionszeiten gegenüber den angeschuldigten Stoffgruppen. Diese Gesamtsituation erfordert hinsichtlich der betrieblichen Früherfassung berufsbedingter Krebserkrankungen und deren womöglichen Verhinderung, daß grundsätzlich ein Augenmerk auf alle wesentlichen Krebslokalisationen, die in der Berufskrebsstudie untersucht wurden, gerichtet werden muß. Ein weiterer Schritt im Hinblick auf eine Effizienzsteigerung derartiger Untersuchungen liegt darin, daß man sich auf ganz bestimmte Risikogruppen bei den Werksangehörigen konzentriert, die sich aus den Risikoanalysen der Berufskrebsstudie ableiten lassen. Mit Risikogruppen sind dabei diejenigen Werksangehörigen gemeint, die mit den angeschuldigten Stoffgruppen in einem bestimmten Betriebsteil in Kontakt kommen, so daß mit Hilfe einer speziell ausgerichteten Dokumentation und Erfassung eine Zuordnung zwischen Stoffgruppe und Betriebsteil stattfinden kann, so daß die einzelnen Betriebsteile und damit die Arbeitsstätten exakt abgegrenzt werden können, und zwar im Hinblick auf die Gefährlichkeit eines Arbeitsplatzes und der daraus resultierenden werksärztlichen Kontrolle.

Auf diese Weise würden die Erkenntnisse aus der Berufskrebsstudie über lange zurückliegende Expositionen für die Erkennung neuer Erkrankungsfälle und neuer Gefahrenpunkte für Berufskrebserkrankungen und deren Vorsorge direkt ausgenutzt werden.

Diese Ausführungen sollen genügen, den Hintergrund für die vorliegende Arbeit ein wenig zu erhellen. Unsere Intention war es, bei dem Leser Verständnis für ein Berufskrebsüberwachungsmodell zu wecken, vielleicht sogar die gleiche Überzeugung wie bei uns, nämlich die Absicht, aufbauend auf der durchgeführten Berufskrebsstudie, die einen enormen Aufwand an Zeit und Geld gekostet hat, weiterzuarbeiten an einem Modell, welches sich die Ergebnisse der Studie zu Nutze macht, um Vorsorgemaßnahmen im Hinblick auf die Berufskrebsüberwachung durchführen zu können. Dabei sollte sowohl dem Werksangehörigen im Hinblick auf effizientere Vorsorgeuntersuchungen als auch dem Werksarzt derart geholfen werden, daß ihm ein Instrumentarium an die Hand gegeben wird, mit Hilfe dessen er den Einsatz von Untersuchungen optimal planen kann.

Bevor wir jedoch das Überwachungsmodell vorstellen werden, möchten wir in den folgenden Kapiteln einige grundlegende theoretische Überlegungen anführen, die die Basis für das Modell bilden und somit für dessen Verständnis unerläßlich sind.

3. Lineare Diskriminanzanalysen für zwei Gruppen

Die in der "discriminatory analysis" von R.A. FISHER (24) entwickelte Theorie soll in dieser Arbeit nur auf die lineare Diskriminanzanalyse für zwei Gruppen angewendet werden, da aufgrund der Problemstellung nur zwei Gruppen - nämlich Krebs- und Nichtkrebs - betrachtet werden. Allgemein gilt die Theorie der Diskriminanzanalysen sowohl für lineare Problemstellungen, ebenso für mehr als zwei Gruppen, wobei wiederum zwei Möglichkeiten bestehen. Es können die Gruppen entweder in irgendeiner Weise geordnet werden (z.B. zeitliche Reihenfolge), oder eine Ordnung ist nicht gegeben.

3.1 Ziel der linearen Diskriminanzanalyse für zwei Gruppen

Ziel der linearen Diskriminanzanalyse für zwei Gruppen ist die optimale Trennung der beiden Gruppen mit Hilfe der pro Fall in die Analyse eingehenden Daten, um anschließend neue Fälle einer der beiden Gruppen zuzuordnen zu können. Die Trennung erfolgt durch Erfassung einer Anzahl von Variablen bei jedem einzelnen Fall der beiden Gruppen und durch Aufstellung einer linearen Funktion oder Trennformel, die über die Zuordnung der Fälle entscheidet und daher auch als Entscheidungsfunktion bezeichnet wird. Nach A. LINDER (52) wird dieses Verfahren auch Trennverfahren genannt.

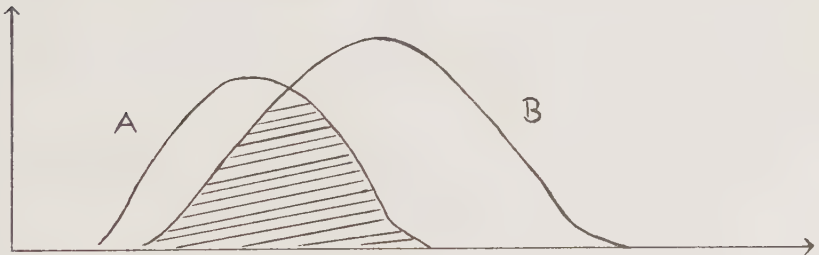
Grundsätzlich sei bemerkt, daß sich bei einem Vergleich von zwei oder mehr Gruppen die Individuen meist nicht nur in einem einzelnen, sondern in mehreren charakteristischen Merkmalen unterscheiden. Wird dieser Vergleich nur in bezug auf ein Merkmal durchgeführt, so wird man häufig ein einseitiges und zur Kennzeichnung unzureichendes Bild erhalten. R. A. FISHER (25) hat in einem rechnerischen Verfahren gezeigt, daß ein einzelnes Merkmal selten zur Trennung zweier Gruppen genügt.

Man kann sich sehr leicht überlegen, daß eine Trennung zweier Gruppen durch ein einziges Merkmal noch am ehesten dann erreicht wird, wenn sich die Häufigkeitsverteilungen dieses Merkmals in beiden Gruppen möglichst wenig überschneiden. Dieses läßt sich mathematisch leicht formulieren:

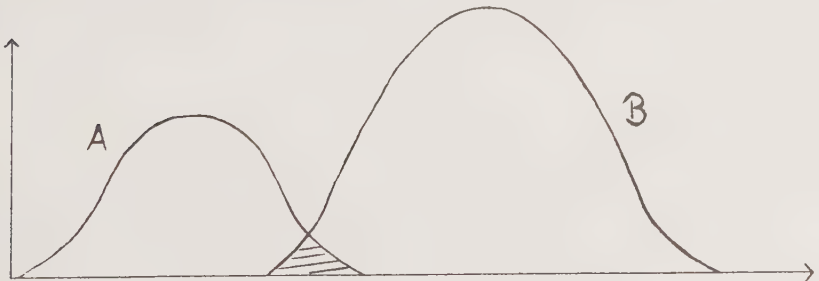
1. großer Mittelwertabstand zwischen den Gruppen,
2. kleine Summe der Streuungsquadrate (Varianzen) innerhalb der Gruppen.

Die beiden folgenden Abbildungen zeigen einmal eine häufig auftretende Form der Verteilung eines Merkmals in zwei Gruppen (Abb. 1a) und eine zur Trennung gut geeignete Form der Verteilung (Abb. 1b).

Abb. 1: Häufigkeitsverteilungen eines Merkmals in zwei Gruppen A und B



a) Häufig anzutreffende Verteilungsform: zur Trennung von A und B durch nur ein Merkmal ungeeignet



b) Zur Trennung von A und B durch nur ein Merkmal geeignete Verteilungsform

3.2 Voraussetzungen zur Durchführung der linearen Diskriminanzanalyse

Eine der - auch sonst allgemein - wichtigsten Voraussetzungen zur Durchführung einer linearen Diskriminanzanalyse ist die Erfassung jeder Variablen jedes in die Analyse eingehenden Falles, da bei der Berechnung der Trennfunktion entweder der gesamte Fall fortgelassen werden muß oder aber die nicht gemessene oder erfaßte Variable wird - und dann aber auch bei allen anderen Fällen - nicht berücksichtigt. Weiterhin muß vor der Durchführung ein fest umrissenes Außenkriterium für die Zuteilung eines jeden Falles zu einer der beiden Gruppen aufgestellt werden (z.B. krank - gesund, oder wie im vorliegenden Fall: Krebs- bzw. Nichtkrebs-todesfall).

Die von der methodischen Seite her geforderten Voraussetzungen sind allerdings sehr restringierend:

1. Normalverteilung der beiden Grundgesamtheiten, aus denen die beiden Gruppen (=Stichproben) stammen.
2. Gleichheit der Kovarianzmatrizen.

Bei Gewährleistung dieser beiden Voraussetzungen garantiert das Verfahren die optimale Trennung der beiden Gruppen. Diese Voraussetzungen sind zwar oftmals bei biologischen Untersuchungsreihen anzutreffen, aber nicht die Regel.

3.3 Methodik

An dieser Stelle soll - skizzenhaft - die Methodik der linearen Diskriminanzanalyse für zwei Gruppen dargestellt werden. Wir werden uns hierbei der Matrixschreibweise bedienen, da diese den Vorteil der straffen und komplexen Darstellung bietet. Gleichzeitig sei darauf hingewiesen, daß der folgende Rechengang im STATSYS - Programm PO 51 (88) implementiert ist, mit Hilfe dessen im wesentlichen das FORTRAN-Programm RISIKO arbeitet, um Risikoanalysen für zwei Gruppen durchzuführen.

Gegeben seien zwei Stichproben von zwei normalverteilten Grundgesamtheiten, d.h. jedes Element läßt sich allgemein in der folgenden Form fixieren:

$$x_{jK}^{(i)} \quad \text{mit} \quad \begin{cases} i = 1, 2 & \text{Gruppennummer} \\ j = 1, \dots, m & \text{Variablenindex} \\ K = 1, \dots, N_i & \text{Fallnummer} \\ \text{wobei } N_i \text{ die Fallzahl der } i\text{-ten Gruppe} \\ \text{ist.} \end{cases} \quad (3.1)$$

Zu berechnen sind die Koeffizienten der linearen Trennfunktion, durch die die beiden vorgegebenen Gruppen unter der Voraussetzung, daß sie die gleichen Kovarianzmatrizen besitzen, optimal getrennt werden.

Zunächst werden deshalb die beiden Mittelpunktsvektoren

$$\bar{x}^{(1)} = (\bar{x}_1^{(1)}, \bar{x}_2^{(1)}, \dots, \bar{x}_m^{(1)}) \quad (3.2)$$

mit

$$\bar{x}_j^{(1)} = \frac{1}{N_1} \cdot \sum_{K=1}^{N_1} x_{jK}^{(1)} \quad (3.3)$$

und analog $\bar{x}^{(2)} = (\bar{x}_1^{(2)}, \dots, \bar{x}_m^{(2)})$ berechnet.

Anschließend werden die beiden Kovarianzmatrizen

$$C^{(1)} = (c_{jk}^{(1)}) \quad \begin{aligned} j &= 1, \dots, m \\ k &= 1, \dots, m \end{aligned} \quad (3.4)$$

und analog dazu $C^{(2)}$ bestimmt. Dabei gilt für das Element

$c_{jK}^{(i)}$ der Matrix $C^{(i)}$:

$$c_{jK}^{(i)} = \frac{1}{(N_i - 1)} \sum_{l=1}^{N_i} (x_{jl}^{(i)} - \bar{x}_j^{(i)}) (x_{Kl}^{(i)} - \bar{x}_K^{(i)}) \quad (3.5)$$

Nach Voraussetzung müssen die beiden Matrizen $C^{(1)}$ und $C^{(2)}$ gleich sein. Anschließend wird die gemeinsame, aus beiden Gruppen geschätzte (pooled) Kovarianzmatrix $C = (c_{jk})$ $j=1, \dots, m$ $K=1, \dots, m$ nach der folgenden Rechenvorschrift bestimmt:

$$c_{jK} = \frac{1}{N_1 + N_2 - 2} \sum_{i=1}^2 \sum_{l=1}^{N_i} \left[\left(x_{jl}^{(i)} - \bar{x}_j^{(i)} \right) \left(x_{Kl}^{(i)} - \bar{x}_K^{(i)} \right) \right] \quad (3.6)$$

Nach der Inversion von C (mit Hilfe des Gauß - Jordan - Algorithmus) werden schließlich die Koeffizienten b_i ($i = 1, \dots, m$) nach

$$b = C^{-1} \cdot \left(\bar{x}^{(1)} - \bar{x}^{(2)} \right) \quad (3.7)$$

berechnet, wobei

$$b = (b_1, \dots, b_m) \quad (3.8)$$

der Vektor der Koeffizienten der linearen Diskriminanzfunktion ist.

Somit läßt sich für jeden Fall, der in die Berechnung einbezogen worden ist, der zugehörige Wert der linearen Diskriminanzfunktion bestimmen:

$$D_k^{(i)} = a + \sum_{j=1}^m b_j x_{jk}^{(i)} \quad (3.9)$$

Dabei ist a ein konstanter Term, dessen Berechnung im folgenden Kapitel angegeben wird. Die Indizes i, j und k besitzen die oben (siehe (3.1)) geschilderte Interpretation. Die Verteilungen dieser Diskriminanzfunktionswerte in den beiden Gruppen $i=1, 2$ stellen - bei gegebenen Voraussetzungen - die gesuchte optimale Trennung dar.

4. Multivariate statistische Risikoanalyse

Das im folgenden geschilderte Verfahren der multivariaten statistischen Risikoanalyse stützt sich auf eine Arbeit von J. CORNFIELD (9), der dieses bei einer groß angelegten Untersuchung von koronaren Herzkrankheiten in Framingham (USA) angewendet hat. Hierbei wurden allerdings nur zwei Variable - nämlich Blutdruck (systolisch) und Cholesterinserum - berücksichtigt. In einer zweiten Veröffentlichung (J. TRUETT, J. CORNFIELD und W. KANNEL (94)) wurden dann insgesamt sieben Variable in das Modell aufgenommen. Außerdem wurde der Methodik mehr Platz eingeräumt, so daß sich der Leser ein genaues Bild von der theoretischen Seite machen konnte.

4.1 Ziel der multivariaten statistischen Risikoanalyse

Das traditionelle Auswertungsmodell eines Epidemiologen war lange Zeit die sogenannte multiple Kreuz-Klassifikation - auch mehrdimensionale Kontingenztafel genannt. Der Nachteil dieser Methode ist allerdings der, daß man umfangreiche Personenzahlen benötigt, um die einzelnen Zellen bei der Kreuz-Klassifikation einigermaßen repräsentativ besetzen zu können, damit man schlüssige Ergebnisse aus den Tabellen ziehen kann. Bei nur wenigen Variablen, die allerdings mehrere Ausprägungen besitzen können, gehen diese Personenzahlen sehr schnell in die Höhe. (Beispiel: 10 Variable mit jeweils drei Ausprägungen ergeben $3^{10}=59049$ Zellen, so daß man bei einer Beschränkung auf 10 Fälle pro Zelle insgesamt knapp 600.000 Personen benötigt.)

Ein erstes Ziel war es daher von CORNFIELD, ein Modell zu entwickeln, welches mit weitaus kleineren Personen- bzw. Fallzahlen auskommt, da man derartig umfangreiche Untersuchungen nur sehr schwer durchführen kann, was einmal am Faktor Zeit und zum zweiten am Faktor Geld liegt. Das zweite und sehr viel wichtigere Ziel ist allerdings, daß man nicht nur Fall- bzw. Zeilzahlen miteinander vergleichen möchte, sondern gleichzeitig ein vergleichbares Maß für die in die Untersuchung eingehenden Risikofaktoren berechnen will, mit Hilfe dessen sich Rückschlüsse auf die Faktoren ziehen lassen. Schließlich ist es gerade für den Epidemiologen wichtig, zusätzlich noch eine weitere Aussage mit Hilfe einer

Risikoanalyse zu gewinnen, nämlich diejenige über das individuelle Risiko einer jeden Person, die in die gesamte Untersuchung einbezogen wird, denn es dürfte ein ursächliches Anliegen des Arztes, des Untersuchers oder der Person selber sein, Auskunft über das individuelle Risiko aufgrund der durchgeführten Analyse zu erhalten.

4.2 Voraussetzungen zur Durchführung der multivariaten Risikoanalyse

Wir gehen wieder von dem m - dimensionalen Fall aus, d.h. wir betrachten wiederum zwei Gruppen von Personen, Krank (K) vom Umfang N_K bzw. Nichtkrank (N) vom Umfang N_N , wobei bei jeder Person m Variablen gemessen bzw. erhoben werden:

$$X = (X_1, \dots, X_m) \quad (4.1)$$

Weiterhin seien die multivariaten Häufigkeitsverteilungen für die beiden Gruppen K bzw. N durch die beiden Wahrscheinlichkeitsdichten

$$f_K(X_1, \dots, X_m) \text{ und } f_N(X_1, \dots, X_m) \quad (4.2)$$

gegeben. In diesem Fall läßt sich dann die bedingte Wahrscheinlichkeit dafür, daß ein Individuum - charakterisiert durch den Vektor $X = (X_1, \dots, X_m)$ - zur Gruppe K gehört, angeben durch

$$P(K | X_1, \dots, X_m) = 1 / (1 + \frac{1-p}{p} \frac{f_N(X_1, \dots, X_m)}{f_K(X_1, \dots, X_m)}) \quad (4.3)$$

wobei p bzw. $(1-p)$ die a priori-Wahrscheinlichkeit für die Gruppe K bzw. N ist, d.h. es gilt:

$$p = \frac{N_K}{N_K + N_N} \quad , \quad 1-p = \frac{N_N}{N_K + N_N} \quad (4.4)$$

Die mathematischen Erläuterungen für diesen Ansatz - ebenso diejenigen für die folgenden Gleichungen - werden gesondert im folgenden Abschnitt angegeben, so daß der interessierte Leser diese Schritte eindeutig nachvollziehen kann.

Die in Formel (4.3) angegebene bedingte Wahrscheinlichkeit entspricht

einem im vorigen Kapitel formulierten Ziel, nämlich dem individuellen (Krankheits-) Risiko. In der Praxis sieht es allerdings so aus, daß die Wahrscheinlichkeitsdichten f_K und f_N (siehe (4.2)) in der Regel nicht bekannt sind. Deshalb wird man versuchen, zur Berechnung des individuellen Risikos eine andere Formel zu verwenden, die unter den beiden folgenden Voraussetzungen aus (4.3) ableitbar ist:

- (a) f_K und f_N sind multivariat normalverteilt.
- (b) Die beiden Gruppen K bzw. N besitzen gleiche Kovarianzmatrizen.

Unter diesen Voraussetzungen gilt:

$$\frac{1-p}{p} \frac{f_N(X_1, \dots, X_m)}{f_K(X_1, \dots, X_m)} = e^{-(a + \sum_{i=1}^m b_i X_i)} \quad (4.5)$$

wobei die linke Seite der Gleichung dem additiven Term im Nenner von (4.3) und der Exponent auf der rechten Seite der linearen Diskriminanzfunktion entspricht. Somit läßt sich insgesamt - die Gleichung (4.5) wird ebenfalls im nächsten Kapitel schrittweise nachvollzogen - für das individuelle Risiko (4.3) schreiben:

$$P(K | X_1, \dots, X_m) = 1 / (1 + e^{-(a + \sum_{i=1}^m b_i X_i)}) \quad (4.6)$$

Es läßt sich allerdings zeigen, daß für die Umformung der Gleichung (4.6) eine wesentlich schwächere Bedingung als die zuvor formulierten (siehe (a) und (b)) hinreichend ist, nämlich die angenäherte univariate Normalverteilung der Diskriminanzfunktionswerte in den beiden Gruppen K bzw. N⁹⁾.

4.3 Mathematische Erläuterungen zum Modell nach CORNFIELD

Die bedingte Wahrscheinlichkeit dafür, daß ein Individuum, charakterisiert durch den Variablenvektor

$$\mathbf{X} = (X_1, \dots, X_m),$$

⁹⁾ Vgl. Van der Waerden, B.L.: Mathematische Statistik,

zur Gruppe K gehört, wurde im vorigen Abschnitt durch die Gleichung (4.3) angegeben:

$$P(K | X_1, \dots, X_m) = \frac{1-p}{1 + \frac{1-p}{p} \frac{f_N(X_1, \dots, X_m)}{f_K(X_1, \dots, X_m)}}$$

Dabei sind p bzw. $(1-p)$ die a-priori-Wahrscheinlichkeiten und f_K bzw. f_N die Wahrscheinlichkeitsdichten für die Gruppe K bzw. N. Diese Formel (4.3) erhält man mit Hilfe eines Bayes'schen Ansatzes aufgrund der folgenden Überlegungen.¹⁰⁾

Nach der Formel von Bayes (die Ereignisse K (Krank) und N (Nichtkrank) sind disjunkt) beträgt die Wahrscheinlichkeit dafür, daß das Ereignis K eintritt, unter der Voraussetzung, daß das Ereignis X bereits eingetreten ist:

$$P(K | X) = \frac{P(K) \cdot P(X | K)}{P(K) \cdot P(X | K) + P(N) \cdot P(X | N)} \quad (4.7)$$

wobei $P(K)$ der oben angegebenen a-priori-Wahrscheinlichkeit p für die Gruppe K und $P(N)$ der a-priori-Wahrscheinlichkeit $(1-p)$ für die Gruppe N entsprechen. Weiterhin sind $P(X | K)$ bzw. $P(X | N)$ die Wahrscheinlichkeiten dafür, daß der Vektor

$$X = (X_1, \dots, X_m)$$

in der Gruppe K bzw. N auftritt. Diese Wahrscheinlichkeiten sind bei einer stetigen Verteilung allerdings gleich Null, denn es gilt:

$$P(X \leq Y \leq X) = \int_X^X f(z) dz = F(X) - F(X) = 0,$$

wobei f die Wahrscheinlichkeitsdichte und F die Verteilungsfunktion ist. Bezeichnet man mit f_K bzw. f_N die Wahrscheinlichkeitsdichten und mit F_K bzw. F_N die Verteilungsfunktionen der Gruppe K bzw. N, so erhält man mit Hilfe der folgenden Grenzwertbetrachtungen:

(10) Vgl. WEBER, E.: Grundriß der biologischen Statistik, Stuttgart 1972,

$$P(X | K) = \lim_{h \rightarrow 0} P(X \leq Y \leq X+h | K) = \lim_{h \rightarrow 0} (F_K(X+h) - F_K(X)),$$

wobei gilt

$$\lim_{h \rightarrow 0} \frac{F_K(X+h) - F_K(X)}{h} = f_K(X)$$

und entsprechend

$$P(X | N) = \lim_{h \rightarrow 0} P(X \leq Y \leq X+h | N) = \lim_{h \rightarrow 0} (F_N(X+h) - F_N(X)),$$

mit

$$\lim_{h \rightarrow 0} \frac{F_N(X+h) - F_N(X)}{h} = f_N(X).$$

Die Anwendung dieser Grenzwertbetrachtungen und das Einsetzen der a-priori-Wahrscheinlichkeiten liefern für die Gleichung (4.7):

$$\begin{aligned} P(K | X) &= \frac{p \cdot P(X | K)}{p \cdot P(X | K) + (1-p) P(X | N)} \\ &= \lim_{h \rightarrow 0} \frac{p \cdot P(X \leq Y \leq X+h | K)}{p \cdot P(X \leq Y \leq X+h | K) + (1-p) \cdot P(X \leq Y \leq X+h | N)} \\ &= \lim_{h \rightarrow 0} \frac{p \cdot (F_K(X+h) - F_K(X))}{p \cdot (F_K(X+h) - F_K(X)) + (1-p) \cdot (F_N(X+h) - F_N(X))} \\ &= \lim_{h \rightarrow 0} \frac{p \cdot \frac{F_K(X+h) - F_K(X)}{h}}{p \cdot \frac{F_K(X+h) - F_K(X)}{h} + (1-p) \cdot \frac{F_N(X+h) - F_N(X)}{h}} \\ &= \frac{p \cdot f_K(X)}{p \cdot f_K(X) + (1-p) f_N(X)} \\ &= \frac{1}{1 + \frac{1-p}{p} \cdot \frac{f_N(X)}{f_K(X)}} \end{aligned}$$

Setzt man für X den Expositionsvektor $(X_1, \dots, X_m)$ ein, so erhält man:

$$P(K | X_1, \dots, X_m) = \frac{1}{1-p \frac{f_N(X_1, \dots, X_m)}{f_K(X_1, \dots, X_m)} + \frac{p}{f_K(X_1, \dots, X_m)}} ,$$

so daß die Gleichung (4.3) verifiziert ist.

Der Zusammenhang zwischen den beiden Wahrscheinlichkeitsdichten f_K und f_N und der linearen Diskriminanzfunktion für die beiden Gruppen K bzw. N , der durch die Gleichung

$$\frac{1-p}{p} \frac{f_N(X_1, \dots, X_m)}{f_K(X_1, \dots, X_m)} = e^{-(a + \sum_{i=1}^m b_i X_i)} \quad (4.8)$$

gegeben ist, erklärt sich folgendermaßen.

Man geht dabei zunächst von den beiden Dichtefunktionen f_K und f_N aus, die nach Voraussetzung multivariat normalverteilt sein sollen. Nach RAO (70) stellt sich die Dichtefunktion einer m - dimensionalen Normalverteilung folgendermaßen dar:

$$f(X) = (2\pi)^{-\frac{m}{2}} |A|^{\frac{1}{2}} \cdot \exp\left(-\frac{1}{2}(X-\mu)^T A (X-\mu)\right) \quad (4.9)$$

wobei $\mu = E(X)$ und A die Inverse der Kovarianzmatrix von X ist. Aufgrund der zweiten Voraussetzung besitzen die beiden Dichtefunktionen f_K und f_N verschiedene Mittelwerte $\bar{X}^K$ und $\bar{X}^N$, aber die gleiche Kovarianzmatrix A^{-1} .

Somit gilt für f_K und f_N nach (4.9):

$$f_K(X) = (2\pi)^{-\frac{m}{2}} |A|^{\frac{1}{2}} \cdot \exp\left(-\frac{1}{2}(X-\bar{X}^K)^T \cdot A \cdot (X-\bar{X}^K)\right),$$

$$f_N(X) = \frac{1}{(2\pi)^{\frac{m}{2}}} \cdot |A|^{\frac{1}{2}} \cdot \exp \left(-\frac{1}{2} (X-\bar{X}^N)^T \cdot A \cdot (X-\bar{X}^N) \right).$$

Daraus folgt:

$$\frac{f_N(X)}{f_K(X)} = \exp \left(-\frac{1}{2} (X-\bar{X}^N)^T A (X-\bar{X}^N) + \frac{1}{2} (X-\bar{X}^K)^T A (X-\bar{X}^K) \right)$$

Bezeichnet man die Elemente der $(m \times m)$ -Matrix A mit a_{ij} ($i, j=1, \dots, m$) und die Vektoren X , $\bar{X}^K$ und $\bar{X}^N$ mit ihren zugehörigen Komponenten mit $X = (X_1, \dots, X_m)$,

$$\bar{X}^K = (\bar{X}_1^K, \dots, \bar{X}_m^K) \text{ und } \bar{X}^N = (\bar{X}_1^N, \dots, \bar{X}_m^N),$$

so erhält man:

$$\begin{aligned} \frac{f_N(X)}{f_K(X)} &= \exp \left(-\frac{1}{2} \left\{ \sum_i \sum_j (X_i - \bar{X}_i^N) (X_j - \bar{X}_j^N) a_{ij} \right. \right. \\ &\quad \left. \left. - \sum_i \sum_j (X_i - \bar{X}_i^K) (X_j - \bar{X}_j^K) a_{ij} \right\} \right) = \exp Z \end{aligned}$$

Wie hier so laufen auch im folgenden die Summationsindizes i bzw. j jeweils von 1 bis m . Im folgenden wollen wir nur noch den Exponenten, d.h. also den Klammerausdruck Z , betrachten. Dann erhält man:

$$\begin{aligned} Z &= + \frac{1}{2} \left(\sum_i \sum_j (X_i - \bar{X}_i^K) (X_j - \bar{X}_j^K) a_{ij} - (X_i - \bar{X}_i^N) (X_j - \bar{X}_j^N) a_{ij} \right) \\ &= + \frac{1}{2} \left(\sum_i \sum_j X_i X_j a_{ij} - \bar{X}_i^K X_j a_{ij} - X_i \bar{X}_j^K a_{ij} + \bar{X}_i^K \bar{X}_j^K a_{ij} - X_i \bar{X}_j^N a_{ij} \right. \\ &\quad \left. + \bar{X}_i^N X_j a_{ij} + X_i \bar{X}_j^N a_{ij} - \bar{X}_i^N \bar{X}_j^N a_{ij} \right) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 &= + \frac{1}{2} \left(\sum_i \sum_j X_i X_j a_{ij} - \sum_i \sum_j \bar{X}_i^K X_j a_{ij} - \sum_i \sum_j X_i \bar{X}_j^K a_{ij} \right. \\
 &\quad + \sum_i \sum_j \bar{X}_i^K \bar{X}_j^K a_{ij} - \sum_i \sum_j X_i X_j a_{ij} + \sum_i \sum_j \bar{X}_i^N X_j a_{ij} \\
 &\quad \left. + \sum_i \sum_j X_i \bar{X}_j^N a_{ij} - \sum_i \sum_j \bar{X}_i^N \bar{X}_j^N a_{ij} \right) \\
 &= + \frac{1}{2} \left(-2 \sum_i \sum_j \bar{X}_i^K X_j a_{ij} + 2 \sum_i \sum_j \bar{X}_i^N X_j a_{ij} + \sum_i \sum_j (\bar{X}_i^K \bar{X}_j^K - \bar{X}_i^N \bar{X}_j^N) a_{ij} \right) \\
 &= - \sum_i \sum_j (\bar{X}_i^K - \bar{X}_i^N) X_j a_{ij} + \frac{1}{2} \sum_i \sum_j (\bar{X}_i^K \bar{X}_j^K - \bar{X}_i^N \bar{X}_j^N) a_{ij} \\
 &= - \sum_i \sum_j d_j a_{ij} X_i + \frac{1}{2} \sum_i \sum_j (\bar{X}_i^K \bar{X}_j^K - \bar{X}_i^K \bar{X}_j^N + \bar{X}_i^K \bar{X}_j^N - \bar{X}_i^N \bar{X}_j^N) a_{ij} \\
 &\quad \text{wobei } d_j := \bar{X}_j^K - \bar{X}_j^N \\
 &= - \sum_i \sum_j d_j a_{ij} X_i + \frac{1}{2} \left(\sum_i \sum_j (\bar{X}_i^K - \bar{X}_i^N) \bar{X}_i^K a_{ij} + (\bar{X}_i^K - \bar{X}_i^N) \bar{X}_i^N a_{ij} \right) \\
 &= - \sum_i \sum_j d_j a_{ij} X_i + \frac{1}{2} \left(\sum_i \sum_j d_j a_{ij} \bar{X}_i^K + \sum_i \sum_j d_i \bar{X}_i^N a_{ij} \right) \\
 &= - \sum_i \sum_j d_j a_{ij} X_i + \frac{1}{2} \left(\sum_i \sum_j d_j a_{ij} \bar{X}_i^K + \sum_i \sum_j d_i a_{ij} \bar{X}_i^N \right) \\
 &= - \sum_i \sum_j d_j a_{ij} X_i + \frac{1}{2} \sum_i \sum_j d_j a_{ij} (\bar{X}_i^K + \bar{X}_i^N) \\
 &= - \sum_i b_i X_i + \frac{1}{2} \sum_i b_i (\bar{X}_i^K + \bar{X}_i^N) \\
 &\quad \text{wobei } b_i := \sum_j d_j a_{ij} = \sum_j (\bar{X}_j^K - \bar{X}_j^N) \cdot a_{ij} \tag{4.10}
 \end{aligned}$$

Man erhält somit insgesamt:

$$\frac{f_N(X)}{f_K(X)} = \exp \left(- \sum_i b_i X_i + \frac{1}{2} \sum_i b_i (\bar{X}_i^K + \bar{X}_i^N) \right)$$

Multiplikation mit $\frac{1-p}{p}$ liefert:

$$\frac{1-p}{p} \cdot \frac{f_N(X)}{f_K(X)} = \exp \left(- \sum_i b_i X_i + \frac{1}{2} \sum_i b_i (\bar{X}_i^K + \bar{X}_i^N) + \ln \left(\frac{1-p}{p} \right) \right)$$

Setzt man die a-priori-Wahrscheinlichkeiten für p bzw. (1-p) ein, so erhält man:

$$\frac{1-p}{p} = \frac{\frac{N_N}{N_K + N_N}}{\frac{N_K}{N_K + N_N}} = \frac{N_N}{N_K}$$

Somit ergibt sich schließlich:

$$\begin{aligned} \frac{1-p}{p} \cdot \frac{f_N(X)}{f_K(X)} &= \exp \left(- \sum_i b_i X_i + \frac{1}{2} \sum_i b_i (\bar{X}_i^K + \bar{X}_i^N) + \ln \left(\frac{N_N}{N_K} \right) \right) \\ &= \exp \left(- (a + \sum_i b_i X_i) \right) \end{aligned}$$

mit

$$a := \frac{1}{2} \sum_i b_i (\bar{X}_i^K + \bar{X}_i^N) - \ln \left(\frac{N_N}{N_K} \right) \quad (4.11)$$

Die Definitionen (4.10) und (4.11) für die Koeffizienten b_i ($i=1, \dots, m$) und für a entsprechen denen der Koeffizienten der linearen Diskriminanzfunktion.¹¹⁾

(11) Vgl. CORNFIELD, J.: Discriminant functions, Review of the International Statistical Institute 35, 2 (1967)

Aufgrund der obigen Umformungen kann man somit die bedingte Wahrscheinlichkeit für die Gruppe K bei gegebenem Variablenvektor $X = (X_1, \dots, X_m)$ angeben durch

$$P(K | X_1, \dots, X_m) = 1 / (1 + e^{-(a + \sum_{i=1}^m b_i X_i)}) \quad (4.12)$$

4.4 Methodik der multivariaten statistischen Risikoanalyse

Gegeben seien zwei Stichproben vom Umfang N_K bzw. N_N von zwei multivariaten normalverteilten Grundgesamtheiten K bzw. N, wobei pro Fall ein Vektor der Form

$$X_j^K = (X_{1j}^K, X_{2j}^K, \dots, X_{mj}^K)$$

für die 1. Gruppe (K) bzw.

$$X_j^N = (X_{1j}^N, X_{2j}^N, \dots, X_{mj}^N)$$

für die 2. Gruppe (N) in die Analyse eingeht. Aufgrund dieses vorgegebenen Datenmaterials läßt sich der Mittelwert

$$\bar{X}_i^K = \frac{1}{N_K} \sum_{j=1}^{N_K} X_{ij}^K \quad (i = 1, \dots, m)$$

für die i-te Variable der ersten Gruppe und der Mittelwert

$$\bar{X}_i^N = \frac{1}{N_N} \sum_{j=1}^{N_N} X_{ij}^N \quad (i = 1, \dots, m)$$

für die i-te Variable der zweiten Gruppe berechnen. Somit gilt für den Differenzvektor

$$d_i = \bar{X}_i^K - \bar{X}_i^N \quad (i = 1, \dots, m) \quad (4.13)$$

Die gemeinsame (pooled) Kovarianzmatrix $C = (c_{ij})$ der beiden Gruppen berechnet man nach:

$$c_{ij} = \frac{1}{N_K + N_N - 2} \left(\sum_{l=1}^{N_K} ((X_{il}^K - \bar{X}_i^K) (X_{jl}^K - \bar{X}_j^K)) + \sum_{l=1}^{N_N} ((X_{il}^N - \bar{X}_i^N) (X_{jl}^N - \bar{X}_j^N)) \right)$$

Bezeichnet man mit $A = (a_{ij})$ die Inverse der obigen Kovarianzmatrix C , so lassen sich die Koeffizienten b_i der linearen Diskriminanzfunktion nach folgender Formel berechnen:

$$b_i = \sum_{j=1}^m d_j a_{ij} \quad (i = 1, \dots, m) \quad (4.14)$$

und die Konstante a nach

$$a = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^m b_i (\bar{X}_i^K + \bar{X}_i^N) - \ln \left(\frac{N_N}{N_K} \right). \quad (4.15)$$

Somit läßt sich für jeden Fall, der in die Analyse eingeht, der Wert der Diskriminanzfunktion angeben durch

$$D = a + \sum_{i=1}^m b_i X_i. \quad (4.16)$$

Nach den Ausführungen in den beiden vorigen Abschnitten läßt sich nun das individuelle Risiko mit Hilfe der folgenden Formel berechnen:

$$P(K|X_1, \dots, X_m) = 1 / (1 + e^{-\left(a + \sum_{i=1}^m b_i X_i\right)}) \quad (4.17)$$

Ein weiteres Ziel war es, ein Maß für den Risikofaktor - dargestellt durch die Zufallsvariable X_i - mit Hilfe der Risikoanalyse zu erhalten. In gewisser Hinsicht ist der Koeffizient b_i der linearen Diskriminanzfunktion schon ein Maß für den i -ten Faktor, allerdings ist b_i noch mit

der Dimension behaftet, mit der die Variable X_i gemessen wurde. Um den Faktor b_i dimensionslos und damit vergleichbar mit den anderen Faktoren zu machen, standardisiert man den Koeffizienten b_i durch die Division mit der Standardabweichung. Dabei gilt für die Varianz der Koeffizienten b_i :

$$\text{Var } (b_i) = a_{ii} \cdot \left(\frac{1}{N_K} + \frac{1}{N_N} \right) \quad (i = 1, \dots, m) \quad (4.18)$$

und für die Standardabweichung der b_i :

$$s_{b_i} = \sqrt{\text{Var } (b_i)} \quad (i = 1, \dots, m) \quad (4.19)$$

so daß für die standardisierten Koeffizienten b_i^S gilt:

$$b_i^S = b_i / s_{b_i} \quad (i = 1, \dots, m) \quad (4.20)$$

Wie man erkennt, lehnt sich diese Methode sehr stark an die der linearen Diskriminanzanalyse an, wenn man sich die oben dargelegten Ausführungen bis zur linearen Trennfunktion ansieht. Die weitere Reihenfolge ergibt sich dann aus der besonderen Fragestellung der multivariaten Risikoanalyse, bis man schließlich zu den standardisierten Risikokoeffizienten gelangt.

4.5 Rechengang bei der multivariaten statistischen Risikoanalyse

Um eine gewisse Redundanz zu vermeiden, sollen in diesem Abschnitt nicht alle Rechenschritte, die bei der Durchführung der Risikoanalyse gemacht werden, aufgezeigt und explizit niedergeschrieben werden. Wie eben schon erwähnt, entspricht die Risikoanalyse im wesentlichen der Diskriminanzanalyse, so daß hier lediglich die Punkte aufgeführt werden sollen, die nicht bei der Diskriminanzanalyse auftraten (siehe vorigen Abschnitt).

Bei der Auswertung der Berufskrebsstudie war es erforderlich, ein Computerprogramm für die Anwendung der multivariaten Risikoanalyse zu schreiben. Diese Aufgabe wurde von uns im Rahmen der Tätigkeit als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Erlangen - Nürnberg durchgeführt. In der Abbildung

(A. 2 siehe Anhang) ist das Flußdiagramm für die Risikoanalyse dargestellt. Man erkennt, daß es sich hauptsächlich an das STATSYS - Programm PO50/51 (Lineare Diskriminanzanalyse für zwei Gruppen) anlehnt. Die Modifizierungen werden im folgenden geschildert.

Nach Berechnung der Diskriminanzfunktionswerte (4.16) für jeden Fall und für jede Gruppe kann man sich wahlweise die einzelnen Funktionswerte (der Größe nach geordnet) und / oder die beiden Histogramme dieser Werte (für die beiden Gruppen) ausdrucken lassen, um prüfen zu können, ob eine angenäherte Normalverteilung der Werte der Diskriminanzfunktion in beiden Gruppen vorliegt.

Nach Berechnung der Varianz (4.18) und der Standardabweichung (4.19) der Koeffizienten b_i werden die zugehörigen standardisierten Koeffizienten b_i^S ermittelt und tabellarisch ausgegeben. Nach Berechnung der individuellen Risikowerte (4.16) besteht die Möglichkeit, daß diese Werte - ebenfalls der Größe nach angeordnet - ausgegeben werden und / oder die Histogramme dieser Werte zur Prüfung des Unterschiedes in beiden Gruppen.

Zusätzlich berechnet das Programm noch den Mahalanobisschen Abstand M nach der Formel

$$M = \sqrt{\frac{1}{N_K + N_N - 2} ((\bar{X}^K - \bar{X}^N)^T A (\bar{X}^K - \bar{X}^N))} \quad (4.21)$$

und den zugehörigen F-Prüfwert

$$F_{(i,j)} = \frac{N_K N_N (N_K + N_N - m - 1)}{m (N_K + N_N) (N_K + N_N - 2)} \cdot M \quad (4.22)$$

mit den Freiheitsgraden: $i=m$ und $j=N_K + N_N - m - 1$,

so daß man den F-Test zur Prüfung des Mahalanobisschen Abstandes gegen Null durchführen kann. Dieser zeigt, ob der Abstand gesichert von Null verschieden ist (bei einer vorgegebenen Irrtumswahrscheinlichkeit α).

5. Der Zusammenhang zwischen Diskriminanzanalyse und Risikoanalyse

5.1 Methodischer Zusammenhang

Aufgrund der Ausführungen im vorigen Kapitel - siehe 4.4:

Methodik der multivariaten statistischen Risikoanalyse - ist deutlich geworden, daß die lineare Diskriminanzanalyse ein wesentlicher Bestandteil der multivariaten Risikoanalyse ist. Man kann daher quasi die lineare Diskriminanzanalyse als Vorstufe der Risikoanalyse betrachten. Dies wird insbesondere dadurch deutlich, daß sich der Rechengang bei der Risikoanalyse im ersten Teil genau an den der Diskriminanzanalyse hält. Formelmäßig besteht der Zusammenhang in der Darstellung des individuellen Risikos mit Hilfe der Diskriminanzfunktion:

$$P(K|X_1, \dots, X_m) = 1 / (1 + e^{-\left(a + \sum_{i=1}^m b_i X_i\right)}) , \quad (5.1)$$

da der Exponent $\left(a + \sum_{i=1}^m b_i X_i\right)$ gerade gleich der linearen Diskriminanzfunktion ist.

5.2 Die Logit - Transformation

Die Umkehrung dieser Funktion wird mit Hilfe einer sogenannten Logit-Transformation erreicht, d.h. bezeichnet man mit

$$D = \left(a + \sum_{i=1}^m b_i X_i\right) \quad (5.2)$$

den Wert der Diskriminanzfunktion, so erhält man mit Hilfe der sogenannten Logit-Transformation

$$\ln (P/(1-P))$$

diesen Wert D, wenn man vom individuellen Risiko $P = P(K|X_1, \dots, X_m)$ ausgeht. Denn es gilt:

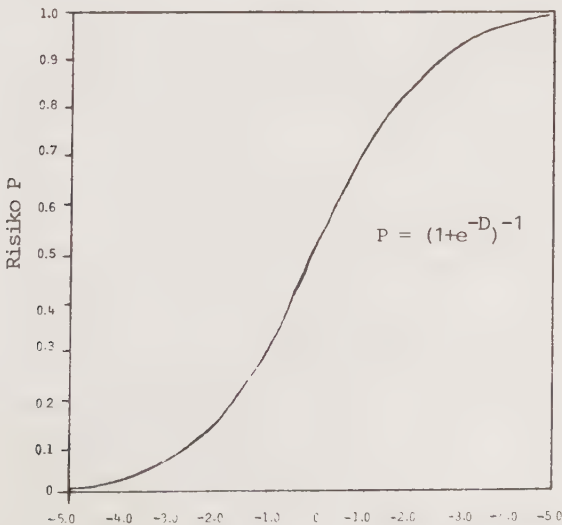
$$P = P(K|X_1, \dots, X_m) = (1 + e^{-(a + \sum_{i=1}^m b_i X_i)})^{-1}$$
$$= (1 + e^{-D})^{-1}$$

Daraus folgt:

$$\ln (P/(1-P)) = \ln ((1 + e^{-D})^{-1} / (1 - (1 + e^{-D})^{-1}))$$
$$= \ln ((1 + e^{-D})^{-1} / ((1 + e^{-D})^{-1} ((1 + e^{-D}) - 1)))$$
$$= \ln (1/e^{-D})$$
$$= \ln e^{+D}$$
$$= D \quad .$$

Der Zusammenhang zwischen dem individuellen Risiko $P = P(K|X_1, \dots, X_m)$ und dem Logit $D = (a + \sum_{i=1}^m b_i X_i)$ des Risikos wird anhand der folgenden Abbildung verdeutlicht:

Abbildung 2: Zusammenhang zwischen dem Logit des Risikos und dem Risiko



Wie die Abbildung zeigt, handelt es sich zwar um eine monotone Transformation, nicht aber um eine lineare. Wird allerdings der Wert D der Diskriminanzfunktion erhöht, so vergrößert sich entsprechend das individuelle Krebsrisiko P. Dieser Zusammenhang soll an einem konkreten Beispiel erklärt werden und zwar mit Hilfe der Formel für das individuelle Risiko:

$$P(K|X_1, \dots, X_m) = 1/(1 + e^{-\left(a + \sum_{i=1}^m b_i X_i\right)}) \quad (5.3)$$

Betrachtet man unter den berechneten Koeffizienten b_i ($i=1, \dots, m$) einen positiven, z.B. $b_K > 0$, und erhöht man den zugehörigen Variablenwert X_K , während alle anderen Variablenwerte nicht verändert werden, so liegt ein eindimensionaler Fall vor, d.h. der Exponent

$$-\left(a + \sum_{i=1}^m b_i X_i\right)$$

reduziert sich auf

$$-(c + b_K X_K)$$

mit

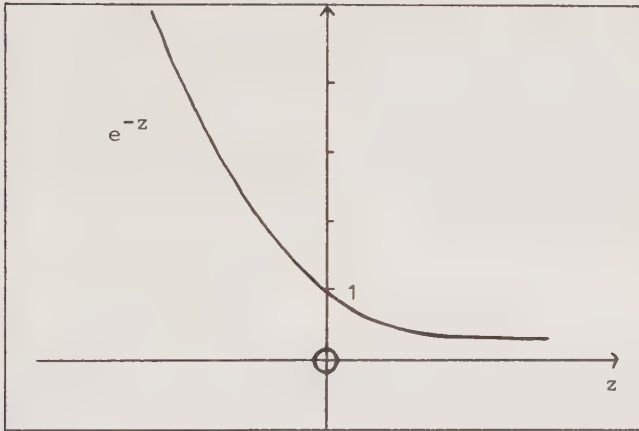
$$c = a + \sum_{\substack{i=1 \\ i \neq K}}^m b_i X_i$$

Die eindimensionale Exponentialfunktion

$$e^{-(c + b_K X_K)}$$

besitzt die folgende graphische Darstellung:

Abb. 3: Graphische Darstellung der Exponentialfunktion e^{-z}



Das bedeutet, daß mit einem Anwachsen des Variablenwerts X_K bei positivem Koeffizienten b_K der Exponent $(c + b_K \cdot X_K)$ ebenfalls größer und damit der Funktionswert

$$e^{-(c + b_K X_K)} \quad \text{entsprechend kleiner wird.}$$

Ebenso verringert sich der Nenner

$$1 + e^{-(c + b_K X_K)},$$

während demgemäß der Wert des Bruches

$$\frac{1}{1 + e^{-(c + b_K X_K)}}$$

größer wird. Somit erhöht sich auch das individuelle Risiko $P(K|X_1, \dots, X_m)$, welches durch den obigen Bruch berechnet wird.

5.3 Interpretation der Koeffizienten

Berechnet man zunächst einmal die Koeffizienten b_i ($i = 1, \dots, m$) der linearen Diskriminanzfunktion

$$D = a + \sum_{i=1}^m b_i X_i, \quad (5.4)$$

so zeigt der jeweilige Wert des Koeffizienten b_i den Betrag an, um den sich das Logit des Risikos

$$\ln \frac{P}{1-P} \quad (5.5)$$

verändert, wenn man den zugehörigen Risikofaktor X_i um eine Einheit modifiziert. Dabei entspricht natürlich dem Logit des Risikos der Wert der Diskriminanzfunktion, wie im vorigen Abschnitt gezeigt wurde. Aufgrund der Linearität von (5.4) ist die obige Erklärung einleuchtend. Schwieriger wird es allerdings in dem Moment, wo man die Risikofaktoren miteinander vergleichen möchte, wenn man sich bei diesem Vergleich auf die Koeffizienten b_i stützt. Dies soll an einem Beispiel verdeutlicht werden.

Nehmen wir an, daß für den Koeffizienten b_K des Risikofaktors (z.B. Alter) X_K der Wert $b_K = 0,07$ berechnet worden ist. Nach 10 Perioden (Jahren) steigt somit das Logit des Risikos um $10 \times 0,07$ an, da X_K um 10 größer geworden ist. Startet jemand mit einem Risiko von $P = 0,05$ im Alter von z.B. 35 Jahren, dann steigt das Logit des Risikos von

$$\ln \frac{0,05}{1-0,05} = -2,944$$

auf

$$-2,944 + 0,7 = -2,244$$

nach 10 Jahren an, so daß die gleiche Person ein Risiko von

$$\frac{1}{1 + e^{-(-2,244)}} = 0,09587$$

im Alter von 45 Jahren besitzt.

Betrachten wir dann eine Person, die im Alter von 45 Jahren mit einem Risiko von $P = 0.2$ startet, so wächst das Logit des Risikos nach 10 Jahren für dieses vereinfachte Beispiel - mit dem gleichen absoluten Betrag an, d.h. von $-1,386$ auf $(-1,386 + 0,7) = -0,686$. Zu diesem Logit des Risikos gehört ein Risikowert von $0,335$ zehn Jahre später. Man erkennt hieraus, daß die Unterschiede in den Risikowerten, nämlich

$$\begin{aligned} 0,09587 - 0,05 &= 0,04587 \\ \text{und } 0,3349 - 0,1 &= 0,1349 \end{aligned}$$

gänzlich verschieden voneinander sind, so daß ein Anwachsen des Logit kein konstantes Anwachsen des Risikos impliziert. Zum Vergleich von Risikowerten oder Risikofaktoren sind daher die Koeffizienten b_i selber ungeeignet.

Hätte man nämlich zwei Koeffizienten berechnet, sagen wir

$$b_i = 0,07 \text{ und } b_j = 0,01,$$

so sind diese aufgrund ihrer Berechnung mit den zugehörigen Dimensionen behaftet, so daß Vergleiche zwischen den Werten der Koeffizienten für verschiedene Risikofaktoren diese Dimension zu berücksichtigen haben. Deshalb ist die geeignete Interpretation für die Koeffizienten nicht diejenige, daß der Faktor i ein "wichtigerer" ist als der Faktor j , sondern daß das Siebenfache des Faktors j gleichbedeutend im Effekt für das Risiko ist wie der Faktor i .

Ein allgemeiner Weg, dimensionsfreie Vergleiche zu erhalten, ist der, wie wir ihn im vorigen Kapitel beschrieben haben, nämlich die Standardisierung der Koeffizienten b_i der linearen Diskriminanzfunktion. Es sei nochmals wiederholt, daß die Standardisierung mit Hilfe der Division des Koeffizienten b_i durch seine Standardabweichung S_{b_i} (siehe (4.18)) erreicht wurde. Der standardisierte Koeffizient b_i^S ist dimensionsfrei, was man durch eine Betrachtung der Dimensionen von b_i und S_{b_i} verifizieren kann.

Aufgrund der Definition von b_i , nämlich

$$b_i = \sum_{j=1}^m d_j a_{ij}$$

hat b_i die Dimension $\frac{1}{\text{dim}_i}$, wobei dim_i die Dimension des i -ten Risikofaktors ist, während die Standardabweichung

$$s_{b_i} = \sqrt{a_{ii} \left(\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2} \right)}$$

ebenfalls die Dimension $\frac{1}{\text{dim}_i}$ besitzt. Durch die Division bei der Standardisierung

$$b_i^s = b_i / s_{b_i}$$

kürzen sich dementsprechend die Dimensionen, die gleich sind, wieder heraus, so daß b_i^s dimensionsfrei ist. Dieser standardisierte Koeffizient mißt die Veränderung des Logit bei der Veränderung einer Standardabweichung in einem Risikofaktor. Somit hat man ein dimensionsfreies Maß für einen Vergleich von Risikofaktoren gewonnen.

5.4 Aussagekraft der Koeffizienten

Damit man mit Hilfe der im vierten Kapitel vorgestellten Risikoanalyse eine exakte Beschreibung der Verhältnisse zwischen Risiko und Risikofaktoren erhält, ist es hinreichend (siehe Kapitel 4), daß die zugrunde liegenden Verteilungen der beiden Gruppen (Krank bzw. Nichtkrank) multivariat normal sind, d.h. exakt definiert: die Dichteverteilungen f_1 und f_2 sind multivariate Normalverteilungen. Diese Voraussetzung ist jedoch auf keinen Fall notwendig.

Tatsächlich ist eine wesentlich schwächere Bedingung hinreichend, nämlich die, daß die lineare Kombination der Risikofaktoren,

$$D = a + \sum_{i=1}^m b_i X_i,$$

also die Werte der Diskriminanzfunktion, in beiden Gruppen univariat normalverteilt ist. Es bleibt also jeweils zu prüfen, ob die Verteilungen der linearen Diskriminanzfunktionswerte in beiden Gruppen einer eindimensionalen Normalverteilung entsprechen.

Die Voraussetzungen, unter denen eine lineare Kombination unabhängiger Variablen normalverteilt ist, werden im zentralen Grenzwertsatz (61) und für unabhängige Variable im Satz von Bernstein (54) festgehalten. Diese Sätze sind asymptotisch. Aufgrund dieser Bemerkungen gilt für die Aussagekraft der einzelnen standardisierten Koeffizienten folgendes:

1. Der Zusammenhang zwischen Risiko und Risikofaktor ist um so genauer, je besser die Verteilungen der Diskriminanzfunktionswerte eine Normalverteilung approximieren.
2. Der Einfluß des i -ten Risikofaktors, gemessen durch den berechneten Betrag des zugehörigen Koeffizienten b_i^S , ist umso stärker, je besser die Normalverteilungen angenähert sind, d.h. die Aussagekraft des Koeffizienten wird dementsprechend erhärtet.

Es muß also bei jeder Risikoanalyse eine exakte Prüfung der Verteilungen der Diskriminanzfunktionswerte vorgenommen werden, bevor man sich an eine Interpretation der Koeffizienten heranwagt. Je weniger die Verteilungen einer Normalverteilung entsprechen, um so mehr muß der Einfluß des Koeffizienten im Hinblick auf das Gesamtrisiko angezweifelt werden.

Weiterhin ist es im Rahmen der Aussagekraft der Koeffizienten eindeutig, daß die Koeffizienten die Situation, aus der sie abgeleitet bzw. berechnet wurden, besser beschreiben als eine neue. Das soll heißen, daß man mit Hilfe einer Risikoanalyse insbesondere dann schlechte Vorhersagen trifft, wenn sich die zu beschreibende Situation geändert hat. Im konkreten Fall trifft dies gerade für die chemische Industrie zu, da sich die Produktionsverfahren von heute gänzlich von denen der früheren Jahre unterscheiden.

Vor 20 - 50 Jahren arbeitete man hauptsächlich mit sogenannten offenen Systemen, während sich heute die chemische Produktion und Verarbeitung fast ausschließlicly in geschlossenen Systemen vollzieht. Deshalb sind die Ergebnisse der Berufskrebsstudie nur noch bedingt auf die heutige Situation in der chemischen Industrie übertragbar. Die logische Folgerung ist, daß man neue Daten hinzunehmen muß, und zwar einerseits solche, die den Arbeitsprozeß widerspiegeln und andererseits solche, die die Umwelteinflüsse und Lebensgewohnheiten beinhalten. Hiermit möchten wir die theoretischen Überlegungen zur multivariaten statistischen Risikoanalyse abschließen und uns im folgenden Kapitel der Einführung in das Berufskrebsüberwachungsmodell zuwenden. Unser Ziel ist, dem Leser die Problematik und die Komplexität ein wenig näher zu bringen.

6. Einführung in das Überwachungsmodell

Wie im fünften Kapitel schon erwähnt, hat sich die Situation der Exposition gegenüber gesundheitsschädlichen Arbeitsstoffen in der chemischen Industrie in den vergangenen Jahrzehnten gewandelt und unterliegt künftig weiteren Veränderungen. Es haben sich zumindest schwerpunktmäßig in einigen Bereichen die Arten der in der Produktion auftretenden Stoffe geändert. Technisch hat sich vor allem der Übergang von offenen zu geschlossenen Produktionssystemen vollzogen. Dadurch wurden zweifellos die Konzentrationen schädlicher Stoffe in der Arbeitsumgebung der Betriebsangehörigen gesenkt. Früher wurden die chemischen Stoffe größtenteils in offenen Behältern angerührt, gemischt oder erhitzt. Die an der Produktion beteiligten Personen waren somit ständig den auftretenden Gasen und Dämpfen ausgesetzt. Zum Teil kamen die Menschen - sei es aus Unachtsamkeit oder Unwissen - direkt mit den Stoffen in Berührung (Hautkontakt). Heutzutage vollzieht sich die Produktion fast ausschließlich in geschlossenen Apparaturen. Selbst der Transport von Chemikalien wird häufig durch ein Rohrleitungssystem abgewickelt. In den Versuchslaboratorien wird jedoch heute weitgehend "offen" experimentiert, so daß man auf die dort Beschäftigten besonders achten sollte.

Da sich aufgrund der Berufskrebsstudie Anhaltspunkte für die Kanzerogenität bestimmter Stoffexpositionen ergeben haben, könnte die Systematik der Überwachung der Arbeitsumgebung ergänzt und intensiviert werden, wie man es beispielsweise durch die Einführung von Meßplaketten bzw. -röhrchen für Personen, die mit Röntengeräten arbeiten, getan hat. Wünschenswert wäre die Entwicklung solcher Meßinstrumente für die verschiedensten chemischen Stoffe, so daß man per Skala die Einwirkung oder Ausstrahlung dieser Stoffe auf den Menschen bzw. dessen unmittelbare Umgebung ablesen könnte. Neuerdings wurden derartige Umgebungsuntersuchungen durch Analysen von biologischem Material der an der betreffenden Arbeitsstelle Tätigen erweitert. Es ist natürlich klar, daß die Ergebnisse der Studie aufgrund der groben Einteilung der Stoffgruppen sehr global zu verstehen sind, so daß die Diskussion der Einzelstoffe, die bei den verschiedenen Stoffgruppenassoziationen in Betracht zu ziehen sind, Anregungen für experimentelle Prüfungen einiger Substanzen in Tierversuchen

ergeben könnten. Mit Hilfe dieser Vorgehensweise würden eventuelle Anhaltspunkte für bisher noch nicht bekannte, möglicherweise kanzerogene Arbeitsstoffe erhalten werden, so daß eine gezielte Überwachung der Arbeitsstätten, bei denen diese Stoffe vorkommen, eingeleitet werden könnte.

6.1 Zielsetzung

Bei der Planung und Durchführung der retrospektiven Berufskrebsstudie bestand von Anfang an vor allem das Ziel darin, Grundlagen für eine prospektive epidemiologische Überwachung der Belegschaft der chemischen Industrie zu schaffen. Neben den eigentlich sachlich interpretierbaren Ergebnissen der Studie können vor allem die Arbeitserfahrungen, die während der Durchführung der Studie gewonnen wurden, hierzu von großem Nutzen sein. Sie geben neben allen theoretischen Überlegungen bei einer Planung zunächst einmal Hinweise für die Voraussetzung der Durchführbarkeit einer derartigen prospektiven Arbeitsweise.

Es erscheint vor allem vom Gesichtspunkt der Datenerfassung, Dokumentation und Datenaufbereitung unzweckmäßig, ad hoc einmalige Studien von begrenzter Dauer mit der zeitlich limitierten Mitarbeit der Beteiligten anzusetzen. Bei der Berufskrebsstudie waren Jahre notwendig zur vollständigen Gewinnung der Daten, deren Kontrollen und Aufbereitung bis zur Computerverwertbarkeit durch Speicherung auf dem externen Plattenspeicher im Rechenzentrum der Universität Erlangen-Nürnberg. Außerdem mußten Mitarbeiter für die verschiedensten Aufgabenbereiche gewonnen werden, die eine längere Einarbeitungszeit benötigten, und somit einen gewissen Verzögerungseffekt hervorgerufen haben, der sich bei der Summe aller Mitarbeiter zu einem beträchtlichen Zeitfaktor addierte.

Aus diesen Arbeitserfahrungen ergab sich die Zielsetzung eines sozusagen institutionalisierten epidemiologischen Überwachungssystems der Belegschaft der chemischen Industrie. Es hat sich gezeigt, daß die einzelnen Unterlagen über die Werksangehörigen mit den Angaben über deren aufeinanderfolgende Arbeitsphasen in den verschiedenen Betriebsteilen und den jeweils ausgeübten Tätigkeiten vollständig vorliegen. Im Rahmen eines Berufskrebsüberwachungssystems wäre es sinnvoll, diese Aktenunterlagen

routinemäßig in der Form des auf der vorigen Seite (Übersicht 1) beschriebenen Erhebungsbogens, der von uns im Rahmen unserer Mitarbeit bei der Berufskrebsstudie mitentwickelt wurde, über Terminal mit gleichzeitiger formaler Prüf- und Plausibilitätskontrolle einzugeben. Dadurch kann man mit einer wesentlich besseren Datenqualität hinsichtlich der Vollständigkeit und Richtigkeit als nach dem Dokumentationsverfahren rechnen, wie es bei der Durchführung der Berufskrebsstudie angewendet wurde (Primärdokumentationsbogen → Signierbogen → Lochkarte → Magnetband). Die Menge der auf die Werksangehörigen bezogenen Daten eines ganzen Betriebs wäre auf modernen Massenspeichern eines Computers ohne Schwierigkeiten unterzubringen. Es braucht sich dabei nicht um einen Rechner zu handeln, der nur dieser Aufgabe gewidmet ist. Die Voraussetzungen des Datenschutzes müßten allerdings in hohem Maße erfüllt sein. Eine institutionalisierte Erfassungszentrale innerhalb eines Werkes wäre zweifellos nach einiger Zeit routinemäßig in der Lage, Erkrankungs- und Todesfälle an Krebs und andere Todesfälle mit der Todesursache den entsprechenden Arbeitsanamnesen zuzuordnen.

Es erscheint uns deshalb sinnvoll, auch von früheren Werksangehörigen diese Informationen einzuholen. Im Laufe der Arbeiten im Rahmen der Berufskrebsstudie hat sich nämlich in dem Phänomen des sogenannten "healthy worker effects" (58) eine Schwäche der retrospektiven Studie gezeigt, in der diese Fälle nicht erfaßt wurden. Die laufende Registrierung aller Werksangehörigen im Sinne der beruflichen Exposition würde eine Erfassung und Erkennung von Änderungen der Risiken im Laufe der Zeit, d.h. eine auf Geburtsjahrgänge bezogene, sogenannte Kohortenbetrachtung der beruflichen Gefährdung ermöglichen. Die Erfassung außerbetrieblicher Einflußfaktoren, z.B. Rauch- und Trinkgewohnheiten, sollte systematisch betrieben und dokumentiert werden. Eine derartige Dokumentation ließe auch den exakten Bezug der Erkrankten bzw. Gestorbenen auf die unter Risiko stehenden Werksangehörigen zu. Außerdem wäre bei irgendwelchen Meldungen über neue, karzinogene Stoffe innerhalb kürzester Zeit die statistische Überprüfung der Relevanz derartiger Meldungen für ein Werk möglich, so daß man mit Hilfe eines Berufskrebsüberwachungsmodells ein geeignetes, arbeitsmedizinisches Instrumentarium zur Hand hätte.

6.2 Durchführbarkeit

In der Praxis hängt die Durchführbarkeit eines Berufskrebsüberwachungsmodells im wesentlichen von der Bereitschaft der werksärztlichen Abteilung eines Betriebs ab, eine Mehrarbeit bei der Datengewinnung und Dateneingabe in Kauf zu nehmen. Dabei sollte man grundsätzlich davon ausgehen, daß die Ärzte aus Arbeitsüberlastung zu einer zusätzlichen Arbeit bei der Datenerfassung nur dann bereit sind, wenn sie den Vorteil einer Datenverarbeitung selbst erfahren. Da der Aufbau der Dateninformation sich über eine längere Zeit hinzieht, tritt dieser Rückkopplungseffekt erst sehr spät ein. Darüberhinaus ist dieser Effekt auch dann noch gefährdet, wenn aufgrund einer schlechten Datenerfassung die gewonnenen Ergebnisse zu keinem Vorteil führen.

Es bedarf deshalb eines genau festgelegten Untersuchungsplanes bei der Durchführung eines Berufskrebsüberwachungsmodells, in dem niedergelegt wird, wie-was-wann-wo zu geschehen hat. Grundlage hierfür muß ein Erhebungsbogen sein, ähnlich wie der im vorigen Abschnitt vorgestellte, der sämtliche Faktoren (Einfluß-, Ziel- und Störgrößen) beinhaltet, die für ein solches Modell relevant sein können. Es müßte deshalb in einem Gremium diskutiert werden, (z.B. wie bei der Berufskrebsstudie, bestehend aus Werksärzten, Chemikern, Toxikologen und Statistikern) welche Variablen in den Erhebungsbogen aufgenommen werden sollen. Anschließend müßte jedes beteiligte Werk schriftlich diesen Bogen mit seinem Votum bejahen, so daß - vorausgesetzt ist natürlich die Zustimmung der entsprechenden Unternehmensleitung - eine einheitliche Basis für das Modell hergestellt ist.

Eine weitere Voraussetzung für die Durchführbarkeit ist das Vorhandensein eines Rechners in den entsprechenden Betrieben oder zumindest die Möglichkeit, die Leistungen eines Rechenzentrums in Anspruch nehmen zu können, wobei es allerdings sinnvoll wäre, wenn eine direkte Datenerfassung per Terminal vorgenommen werden könnte, damit mögliche Fehlerquellen von vornherein ausgeschlossen sind (Übertragungsfehler von Aktenunterlagen auf Erhebungsbogen und von dort auf Lochkarten etc.). Normalerweise ist es heutzutage üblich, daß sämtliche Buchhaltungs-, Lohnabrechnungs-, Bestellprozeduren etc. über Terminal abgewickelt werden, zumindest in größeren Betrieben, so daß von dieser Seite her die nötigen technischen Voraussetzungen vorhanden sind. Es muß allerdings gefordert werden, daß

die Richtlinien des Datenschutzes in hohem Maße eingehalten werden, da es sich zu einem großen Teil um sozusagen "patientenbezogene" Daten handelt, die normalerweise der ärztlichen Schweigepflicht unterliegen. Man müßte deshalb diese Daten soweit wie möglich anonymisieren, so daß für einen Außenstehenden kein eindeutiger Bezug zur Person mehr vorgenommen werden kann. Hierzu könnte man sich moderner datentechnischer Verschlüsselungsprinzipien bedienen, die den obigen Anforderungen weitestgehendst gerecht werden. Auch dieses Problem bedarf der eindeutigen Zustimmung der Unternehmensführung, die schließlich für ein solches Projekt die Verantwortung trägt.

6.3 Datengewinnung

Es hat sich im Laufe der Berufskrebsstudie herausgestellt, daß sämtliche Unterlagen eines Werksangehörigen, die sich auf die Tätigkeit in dem Betrieb beziehen, vor Ort, d.h. also im Werk selber, vorhanden sind. Die persönlichen Daten werden in der Personalabteilung, die Daten zur Expositionsanamnese in den jeweiligen Betriebsabteilungen und die medizinischen Daten in der werksärztlichen Abteilung gesammelt. Zusätzlich besitzt die letztere genaue Information über die gegenwärtige Tätigkeit und aktuelle Einsatzart des Werksangehörigen, so daß eine übergreifende Organisation erforderlich ist, die eine Zusammenführung aller relevanten Daten zu einem Datensatz ermöglicht. Voraussetzung hierfür ist natürlich eine gut funktionierende Kooperation aller beteiligten Stellen und Personen, wobei von vornherein gewisse Kompetenzschwierigkeiten ausgeräumt sein müssen.

Damit weitere Informationen über außerbetriebliche Daten, z.B. über Lebensgewohnheiten, Familienanamnese, etc., eingeholt werden können, bieten sich die Kontrolluntersuchungen in der werksärztlichen Abteilung an, bei denen mit Hilfe eines speziell dafür angelegten Erhebungsbogens neben der medizinischen Untersuchung derartige Befragungen präzise durchgeführt werden können. Es muß allerdings bemerkt werden, daß es sich dabei um subjektive Daten (z.B. Rauchgewohnheiten) handelt, deren Interpretationen später diesbezüglich berücksichtigt werden müssen.

Im Laufe der statistischen Beratungen für Mediziner am Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Erlangen-Nürnberg hat sich z.B. zur Erfassung der Rauchergewohnheiten eines Patienten, welcher in eine Studie aufgenommen werden soll, der folgende Erfassungsbogen herauskristallisiert.

Übersicht 2: Erhebungsbogen zur Raucheranamnese

Raucheranamnese		
1. Raucher	1-nein 2-ja 3-nicht mehr	☐
2. Wieviele Jahre wurde/wird geraucht?		
3. Zigarettensraucher	1-nein 2-gelegentlich 3-1-5 Zigaretten täglich 4-6-10 Zigaretten täglich 5-11-20 Zigaretten täglich 6-mehr als 20 Zigaretten täglich	☐
4. Zigarrenraucher	1-nein 2-gelegentlich 3-1 Zigarre täglich 4-2-3 Zigarren täglich 5-mehr als 3 Zigarren täglich	☐
5. Pfeifenraucher	1-nein 2-gelegentlich 3-1-2 Pfeifen täglich 4-3-5 Pfeifen täglich 5-mehr als 5 Pfeifen täglich	☐
6. Wurde/wird mit Filter geraucht?	1-Nichtraucher 2-ja, immer 3-ja, gelegentlich 4-nein	☐

Dieses Beispiel soll zeigen, daß man sich selbst über scheinbar nebensächliche Variablen im vorhinein genau darüber im Klaren sein sollte, in welcher Weise sie erfaßt werden sollen. Gerade bei der Raucheranamnese hat es sich gezeigt, daß allein die Angabe "Raucher- ja/nein" nicht ausreichend ist, was bei eingehenden Diskussionen mit Chemikern deutlich gemacht wurde. Genauso sorgfältig sollte man beispielsweise bei der Erfassung von Daten sein, die die Wohnunggebung eines Werksangehörigen betreffen, in der dieser sich ja außerhalb seiner Arbeitszeit zum größten Teil aufhält.

Im großen und ganzen kann allerdings gesagt werden, daß die Datengewinnung kein allzugroßes Problem bei der Durchführung eines Berufskrebsüberwachungsmodells sein dürfte, vorausgesetzt, daß eine gewisse Kooperationsbereitschaft bei allen beteiligten Stellen vorhanden ist.

6.4 Unterstützung durch die werksärztliche Abteilung

Eine wesentliche Voraussetzung hierfür ist allerdings die Unterstützung durch die werksärztliche Abteilung, in der zusätzlich zu den schon vorliegenden und/oder routinemäßig erhobenen Daten weitere Datenerfassungen durchgeführt werden müßten. Da jedoch die Werksangehörigen in turnusmäßigen Abständen die werksärztliche Abteilung aufsuchen, könnte man den Arbeitnehmern, die auf eine Kontrolluntersuchung z.B. in einem Raum warten, mit der Anmeldung zu dieser Untersuchung gleichzeitig die entsprechenden Frage- bzw. Erhebungsbögen aushändigen. Diese könnten dann vor der Untersuchung direkt dem Personal (Arzt, MTA) zurückgegeben und zu den entsprechenden Unterlagen für die Kontrolluntersuchung gelegt werden.

Anschließend könnte man direkt über ein Terminal die Daten der Untersuchung und der Frage- bzw. Erhebungsbögen dem entsprechenden, patientenbezogenen Datensatz in der zugehörigen Datendatei zuordnen, falls ein Terminal in der werksärztlichen Abteilung zur Verfügung steht. Dies dürfte allerdings wohl der geeignetste Ort für ein derartiges Gerät sein, da hier bezüglich eines Berufskrebsüberwachungssystems die datenintensivste Station innerhalb eines Betriebes vorliegt, bei der laufend - nämlich durch die Kontrolluntersuchung - neue Daten anfallen und abgespeichert werden müßten.

Zudem hat es sich bei den ersten Diskussionen im Rahmen der Berufskrebsstudie gezeigt, daß gerade die werksärztliche Abteilung über Informationen verfügt, die letztlich relevant für die Studie waren und somit auch für ein Überwachungssystem sind, so daß man hier die sogenannte Informationszentrale einrichtete, über die der gesamte Datenfluß lief und die auch schließlich verantwortlich zeichnete für alle Arbeitsgänge und anschließende "Datenexporte".

Aufgrund dieser Erfahrungen und Gegebenheiten dürfte es wohl am sinnvollsten sein, daß bei einem Berufskrebsüberwachungsmodell die werksärztliche Abteilung ebenfalls als die zentrale Einrichtung innerhalb eines Werkes angesehen wird.

6.5 Restriktionen

Der Einsatz eines Berufskrebsüberwachungsmodells hängt - wie so oft - letztlich von den finanziellen Mitteln ab, welche die Unternehmungsleitung bereitzustellen gewillt ist. Die Entscheidung hierüber wird allerdings durch den Nutzen beeinflußt, den man durch das Modell erhält. Inwieweit dieser Nutzen überhaupt meßbar ist, wird im folgenden Kapitel diskutiert werden, da dieser Punkt das kritische Moment für ein Überwachungsmodell darstellt.

Die Kosten, welche sich durch den Einsatz eines Berufskrebsüberwachungsmodells ergeben, lassen sich in drei Größen unterteilen:

- I. Personalkosten,
- II. Sachkosten,
- III. Untersuchungskosten.

Zu den Personalkosten zählen in erster Linie diejenigen für die werksärztliche Abteilung, d.h. für den oder die Werksärzte selber, für medizinisch-technische Assistentinnen (MTA), gegebenenfalls für Fachärzte und weiteres medizinisches Hilfspersonal, welches für spezielle Vorsorgeuntersuchungen benötigt wird. Hinzu kommen Kosten für Dokumentationspersonal, welches die Datenerhebungen, -aufbereitung und -auswertung durchzuführen hat. Man darf diese Kosten auf keinen Fall unterschätzen,

da insbesondere die Datenerhebungen sehr zeitaufwendig sein können.

Unter den Sachkosten verstehen wir solche für Erhebungs- und Fragebögen (also Papier- und Druckkosten), Terminalausstattung der werksärztlichen Abteilung - falls noch nicht vorhanden - und diesbezügliche Folgekosten (wie z.B. Porto, Rechenzeit).

Schließlich muß man zu den Untersuchungskosten diejenigen für allgemeine medizinische Routineuntersuchungen (Blut- bzw. Urinuntersuchungen) und für spezielle Vorsorgeuntersuchungen rechnen. Zu den letzteren addieren sich die Investitionen für medizinische Geräte, die z.Tl. erhebliche Dimensionen annehmen können (Röntgengeräte). Diese resultieren allerdings aus der Entscheidung, bis zu welchem Umfang Krebsvorsorgeuntersuchungen in einem Berufskrebsüberwachungsmodell zum Einsatz gelangen sollen.

Es bleibt zu diskutieren, ob man gegebenenfalls Folgekosten, die aufgrund der Überwachung durch Entlassung, Arbeitsplatzwechsel (Rotation), Frührente, Arbeitsausfall etc. entstehen können, in die Überlegungen einzubeziehen sind. Hierzu bedarf es jedoch einschlägiger Studien und Untersuchungen, um derartige Kosten quantitativ angeben zu können.

7. Das Berufskrebsüberwachungsmodell

Allgemein verfolgt die Präventivmedizin die beiden folgenden Ziele:

- (a) Reduzierung der Inzidenz einer bestimmten Krankheit in der zu untersuchenden Population;
- (b) Auffindung der Inzidenz dieser Krankheit bei Individuen der Population, bevor die Effektivität einer Heilbehandlung nicht mehr gesteigert werden kann (Entdeckung der Krankheit im Frühstadium, so daß noch eine Heilungschance besteht!).

Auf der anderen Seite ist der materielle und menschliche Verlust, den eine Population bei vollständigem Fehlen einer Präventivmedizin durch eine einzelne Krankheit erleidet, abhängig von

- (a) der Inzidenz der Krankheit und
- (b) der Art der Heilbehandlung, die den Patienten, welche von der Krankheit befallen sind, zukommt.

Deshalb sollte es die Aufgabe der Präventivmedizin sein, die Inzidenz einer Krankheit bei einer gegebenen Population zu reduzieren und die Effektivität von Vorsorgeuntersuchungen zu erhöhen, so daß insgesamt die gesellschaftlichen Verluste durch die Krankheit reduziert werden. Für eine effektive Präventivmedizin im Rahmen eines Berufskrebsüberwachungsmodells sind jedoch drei Grundmaßnahmen erforderlich:

1. Erziehung der Werktätigen zur Selbstkontrolle
2. Periodische Kontrolluntersuchungen
3. Anwendung der Präventivmedizin

Es ist allerdings einleuchtend, daß jede dieser Maßnahmen gewisse Unbequemlichkeiten beinhaltet, die Angst erzeugen und Kostenerhöhung zur Folge haben kann, und zwar bei denjenigen Individuen, die von der Präventivmedizin berührt werden. Im Zuge der Kosten, die bei Einführung von Präventivmaßnahmen zwangsläufig entstehen, sollte bemerkt werden, daß man schon durch wenige Maßnahmen einen relativ hohen Effekt bezüglich der Reduzierung des sozialen Verlustes durch eine Krankheit er-

zielen kann, d.h. mit geringen Kosten ist schon ein hoher Nutzen verbunden, wenn man sich auf den Fall fehlender Präventivmaßnahmen bezieht. Hat man jedoch den ersten Schritt getan, möchte man eine solche Politik vollkommener und stufenweise besser machen. Eine derartige Entscheidung hat allerdings eine Kostensteigerung zur Folge, so daß sich spätestens zu diesem Zeitpunkt wahrscheinlich die Frage erhebt, ob durch eine Erhöhung der Kosten eine äquivalente Reduktion des sozialen Verlustes aufgrund der verbleibenden Inzidenz der Krankheit erreicht wird. Insbesondere spielt hier natürlich der Fall der sogenannten Budgetbeschränkung eine wesentliche Rolle, so daß die Kosten nicht grenzenlos steigen können. Wir werden deshalb speziell in unserem Fall versuchen, die folgenden Fragen zu beantworten bzw. anzudiskutieren:

- (1) Welche medizinischen Maßnahmen soll man aus der Menge aller medizinisch denkbaren Präventivmaßnahmen, die sich auf Krebsvorsorgeuntersuchungen - insbesondere Berufskrebs - beziehen, auf welche Gruppe der betrachteten Population anwenden?
- (2) Bis zu welchem Ausmaß sollte die Präventivmedizin unter Kosten-Nutzen-Gesichtspunkten expandieren?

Als erstes sollte bemerkt werden, daß gesunde Individuen die Wahrscheinlichkeit, in der Zukunft an einem Krebsleiden zu erkranken, durch die folgenden Maßnahmen verringern können:

- (a) Änderung der Lebensgewohnheiten,
- (b) Arbeitsplatzwechsel,
- (c) Medikamenteneinnahme,
- (d) Bestrahlung,
- (e) (eventuell) chirurgische Eingriffe.

Eine Anwendung dieser Maßnahmen in der Praxis erfordert allerdings, daß der Gesundheitszustand eines Individuums bekannt ist und daß die Person selber von der Bedeutung einer solchen Information weiß. Die Information über den Gesundheitszustand der Individuen in der betrachteten Population ist normalerweise durch die folgenden Punkte zu erhalten:

- (a) Selbstprüfung der Personen,
- (b) geplantes medizinisches "Durch-Checking" von Gruppen aus der Population
- (c) Individuelle medizinische Ausbildung.

Mit der individuellen medizinischen Ausbildung ist hier gemeint, daß man einfache biologische Zusammenhänge bei der Krebsentstehung vermitteln und ebenso auf sogenannte kanzerogene Stoffe hinweisen sollte, die gerade im täglichen Arbeitsleben vorkommen und wie man sich davor schützen kann (z.B. durch Atemschutzmasken, Schutzkleidung, spezielle Reinigung etc.). Ebenso könnte man (mehr oder weniger groß angelegte) Aufklärungskampagnen starten. Auf jeden Fall wird die Art der Ausbildung durch die zur Verfügung stehenden Geldmittel bestimmt, sowie durch das individuelle Risiko und mögliche psychische und soziale Effekte.

Einige der oben genannten Präventivmaßnahmen können durch Aktionen angeregt werden, die nicht unbedingt durch persönliche Kontakte des Werk tätigen mit dem medizinischen Personal durchgeführt werden müssen, z.B. Öffentliche Propaganda von restriktiven Lebensgewohnheiten, periodischen Selbstkontrollen und stetes Erinnern an die werksärztliche Abteilung, die jederzeit aufgesucht werden kann. Andererseits ist die Präventivmedizin persönlicher Natur, da für gezielte Maßnahmen ein direkter Kontakt zwischen dem Individuum und dem Mediziner nötig ist. Dabei ist allerdings zu beachten, daß sich - selbst in einem Idealzustand unbegrenzter Ressourcen - die Mediziner nicht unbedingt auf eine Vorschrift bei der Durchführung von Präventivmaßnahmen einigen werden. Man kann argumentativ verschiedene alternative Schemata der Präventivmedizin formulieren - ohne Rücksicht auf ökonomische Fragen der Ressourcenzuteilung. Man denke hierbei an die aktuelle Diskussion über die Krebsvorsorge beim Prostatakrebs oder an die kurativen Behandlungsalternativen Chemotherapie versus Bestrahlung.

Wir wollen später Vorsorgemaßnahmen im Rahmen der Berufskrebsvorsorge diskutieren. Außerdem betrachten wir im wesentlichen nur solche Maßnahmen, die sich auf den persönlichen Kontakt zwischen Individuum und Arzt beziehen. Ausgenommen davon sind die verschiedenen Frage- bzw. Erhebungsbögen, die wir im Kapitel 7.4 vorstellen werden. Es sei jedoch bemerkt,

daß der Werkstätige bei eventuellen Unklarheiten die Beratung des medizinischen Personals der werksärztlichen Abteilung in Anspruch nehmen können sollte.

7.1 Erfassung aller ehemaligen Werksangehörigen

Voraussetzung für die Durchführung individueller statistischer Risikoanalysen der aktuellen Werkstätigen ist die Erfassung möglichst aller ehemaligen Werksangehörigen. Dies kommt praktisch einer retrospektiven Studie eines Betriebes gleich - so wie es im Rahmen der Berufskrebsstudie (40) in der untersuchten Werkgruppe geschehen ist. Die Erfahrungen, die wir in diesem Zusammenhang sammeln konnten, sollen an dieser Stelle verarbeitet werden.

7.1.1 Krebstodesfälle

Die Übersicht 3 zeigt, welche Variablen für jeden einzelnen Krebstodesfall in der Berufskrebsstudie beobachtet und dokumentiert worden sind. Aus allen verfügbaren Unterlagen wurden die Daten geordnet und in computergerechter Form auf dem Signierbogen verschlüsselt. Jedem Bearbeiter in den verschiedenen Werken wurden präzisierte Signieranweisungen schriftlich zur Verfügung gestellt, so daß eine weitgehend einheitliche Verschlüsselung erreicht werden konnte.

Unter den Gesichtspunkten der statistischen Auswertung sind die folgenden Datengruppierungen zu unterscheiden:¹²⁾

1. Kennung bzw. Identifikation des erfaßten ehemaligen Werksangehörigen mit Hilfe der folgenden Variablen:
 - Werknummer
 - Laufende Nummer des Falles innerhalb des Werkes
 - Geschlecht
 - Geburtsdatum
 - Nationalität

Das Geschlecht spielt eine wesentliche Rolle für spezielle Krebsarten bzw. Krebsgefährdungen. So kann z.B. ein Mann nicht an einem Mammarkarzinom erkranken, wie dies bezüglich eines Prostatakarzinoms bei einer

(12) Vgl. Berufskrebsstudie, a.a.O., S. 30 ff

BERUFSKREISSTUDIE

Signierbogen

Übersicht 3:

Projekt:

Werk:

Gr. des Werkes

Ufr.Nr. des Falles innerhalb des Werkes:

Geschlecht: 1 = männlich, 2 = weiblich

Alter zum Zeitpunkt der Feststellung des Neoplasmas:

Kennzeichnung des NeoplasmasArt des Neoplasmas: 1 = Präkanzerose, 2 = Karzinom, 3 = Melanom, 4 = Sarkom
5 = Leukämie, 6 = sonstige Formen, 9 = nicht bekannt

Neoplasma-Diagnose: (dreistelliger ICD-Schlüssel)

Nummer der Lochkarte:

Persönlichkeit

Geburtsdatum:

Nationalität: 1 = Deutscher, 2 = Franzose, 3 = Spanier, 4 = Italiener
5 = Grieche, 6 = Jugoslawe, 7 = Türke, 8 = Sonstige:
welche? 9 = ohne AngabeDiagnostische Sicherung

a) Klinisch: 1 = nein, 2 = ja, 9 = ohne Angabe

b) Röntgenologisch: 1 = nein, 2 = ja, 9 = ohne Angabe

Makroskopisch bei Operation: 1 = nein, 2 = ja, 9 = ohne Angabe

Makroskopisch bei Autopsie: 1 = nein, 2 = ja, 9 = ohne Angabe

c) Histolog. nach Probeexzision: 1 = nein, 2 = ja, 9 = ohne Angabe
(an Operations- oder autot. Material)

f) Cytologisch: 1 = nein, 2 = ja, 9 = ohne Angabe

Zeitbeziehungen

Datum der Feststellung des Neoplasmas:

Sonstige Informationen über das vorliegende Neoplasma (z.B. Metastasen, Mehrfachtumoren, histologischer Befund in Stichworten usw.):

Falls verstorben, Datum des Todes:

Exposition

Zahl der Stoffgruppen, denen der Patient ausgesetzt war:

Zahl der Produktionsgruppen, in denen der Patient gearbeitet hat:

Zahl der durchlaufenen Berufsgruppen:

Exposition insgesamt: 1 = nein, 2 = ja

AUSFÜHRLICHE DATEN ZUR EXPOSITION DER ERKRANKTEN

[illegible]

Frau unmöglich ist. Hinzu kommen gewisse Verschiebungen bei den Krebshäufigkeiten. So liegen zwar die Tumore der Verdauungsorgane bei Männern und Frauen zunächst an der Spitze, anschließend gibt es jedoch geschlechtsspezifische Unterschiede: bei den Männern folgen mit Abstand die Atmungsorgane, während es bei den Frauen Brustdrüse, Gebärmutter und sonstige Geschlechtsorgane sind, die prozentual am häufigsten befallen werden.¹³⁾

2. Merkmale, welche die Erkrankung als Zielgröße der Auswertungen charakterisieren:

- Datum der Feststellung der Erkrankung
- Todesdatum
- Art des Neoplasmas
- Neoplasma-Diagnose
(Dreistelliger ICD-Schlüssel¹⁴⁾)
- Sicherungsgrad der Neoplasma-Diagnose

In der Berufskrebsstudie wurde zur Verschlüsselung der Neoplasma-Diagnose die 8. Revision der "International Classification of Diseases" aus dem Jahre 1968 verwendet, so daß grundsätzlich eine Vereinheitlichung der Todesursachenverschlüsselung gewährleistet war.

3. Expositionsfaktoren:

- Stoffgruppen
- Produktionsgruppen
- Berufsgruppen
- Expositionsanamnese

Mit besonderer Sorgfalt wurden die Expositionsfaktoren aus den zur Verfügung stehenden Personalakten entnommen, da sie im wesentlichen die Daten für die anschließend durchzuführenden multivariaten statistischen

(13) Vgl. Statistisches Jahrbuch 1970, 1971, 1972 der BRD, Wiesbaden, oder K.H. BAUER, a.a.O., S. 66

(14) ICD: International Classification of Diseases (8. Revision von 1968)

Risikoanalysen ergaben. Bezüglich des Berufskrebses steht außer Zweifel, daß die Art der ausgeübten Tätigkeit der entscheidende Faktor für eine mögliche Krebsentstehung ist, denn mit der Tätigkeit ist der Arbeitsplatz verbunden, an dem die Exposition gegenüber einem kanzerogenen Stoff auftritt.

Wie die zweite Seite des Signierbogens zeigt, wurden die chemischen Stoffe in insgesamt 36 Stoffgruppen eingeteilt, um auch hier wiederum eine einheitliche Verschlüsselung zu erzielen. Gleichzeitig wurde eine Klassifizierung in insgesamt 18 Produktionsgruppen und 8 Berufsgruppen vorgenommen, so daß man pro Stoffgruppe

- (a) die Expositionsmöglichkeit,
- (b) Dauer der Exposition in Jahren,
- (c) Unterbrechungen,
- (d) Beginn der Exposition im Abstand zum Zeitpunkt der Feststellung der Erkrankung,
- (e) die zugehörige Produktionsgruppe und
- (f) die zugehörige Berufsgruppe während der Exposition

verschlüsseln konnte. Als Expositionsmaß wurde bei den Risikoanalysen die Dauer der Exposition gegenüber einer Stoffgruppe verwendet, wobei man sicherlich anmerken muß, daß man auch die Rauchgewohnheiten hätte erfassen müssen. In einer retrospektiven Studie kann man jedoch nur unsichere Angaben von Angehörigen oder ehemaligen Mitarbeitern erhalten. Diesem Aspekt soll in dem vorzustellenden Berufskrebsüberwachungsmodell Rechnung getragen werden, da man derartige Angaben nur persönlich von dem Betreffenden einigermaßen objektiv erfragen kann.

7.1.2 Nicht an Krebs Gestorbene

In ähnlicher Weise wie die Krebstodesfälle wurden in einer Werkgruppe auch die nicht an Krebs Gestorbenen (im Beobachtungszeitraum von 1950 bis 1968) erfaßt. Die Übersicht zeigt, daß in etwa die gleichen Variablen erhoben wurden (vergleiche Übersicht 4), wobei die Variable "Art des Neoplasmas" grundsätzlich mit 0 anzugeben war. Da die Nichtkrebstodesfälle - zeitlich gesehen - später erfaßt wurden als die Krebstodes-

Erhebungsbogen für Nicht-Krebsfälle

Projekt:

 1

Werk-Nr.:

 2-3

Lfd.Nr.des Falles innerhalb des Werkes:

 4-7

Geschlecht: (1-männl., 2-weibl.)

 8

Alter zum Zeitpunkt des Todes:

 9-10

Art des Neoplasmas: (0-kein Neoplasma)

 0 11

Haupt - Todesursachen - Diagnose (ICD-Schlüssel)

 12-14

(8. Revision von 1968)

Nummer der Lochkarte:

 0 0 15-16

Geburtsdatum:

Tag	Monat	Jahr

 17-22

Nationalität: (1-Deutscher, 2-Franzose, 3-Spanier, 4-Italiener,

 23

5-Griechen, 6-Jugoslawen, 7-Türken, 8-Sonstige,

9-ohne Angabe)

Weitere Nebendiagnosen (ICD-Schlüssel):

 24-26

 27-29

 30-32

Sonstige vorhandene Information über die Krankheit:

 33

.....

Falls verstorben, Todesdatum:

Tag	Monat	Jahr

 34-39

Exposition

Zahl der Stoffgruppen, denen der Patient ausgesetzt war:

 40-41

Zahl der Prod.-Gruppen, in denen der Patient gearbeitet hat:

 42-43

Zahl der durchlaufenen Berufsgruppen:

 44

Stoffexposition überhaupt? (1-nein, 2-ja)

 45

Industrialisierungsgrad der Wohnumgebung:

 46

(1-Schwerindustrie, Gießereien, Hüttenwerke 4-Bergwerke, Steinbrüche 6-ländl. Gebiet

2-chemische, Gas-, Öl-, Zement-Industrie 5-Wohngebiete ohne Luft- 8-Sonstiges

3-andere Industrien verunreinigung 9-ohne Angabe)

Extreme Hungerzeiten in Gefangenschaft, KZ, Internierung?

 47

(1-nein, 2-ja)

fälle, wollte man noch zwei weitere Variablen pro Fall aufnehmen.

Im Laufe der Dokumentationsarbeiten der Krebstodesfälle hatte sich gezeigt, daß neben den Rauchgewohnheiten auch die Wohnunggebung eines Betriebsangehörigen nicht berücksichtigt worden war. Wir haben schon in einem der vorigen Kapitel diskutiert, daß nicht nur die berufliche Exposition ausschlaggebend für eine mögliche Krebsentstehung sein kann, sondern daß auch die Wohnunggebung wegen der zeitlichen Dauer der "Exposition" nicht unberücksichtigt bleiben darf. Aus diesem Grunde wurde die Variable "Industrialisierungsgrad der Wohnunggebung" in den Erhebungsbogen für Nicht-Krebsfälle aufgenommen. Wir werden später sehen, daß dieser Aspekt von uns noch eingehender differenziert werden wird.

Eine weitere Variable ist "Extreme Hungerzeiten in Gefangenschaft, KZ, Internierung?", die wegen des zeitlichen Bezuges der Studie relevant erschien.

Die berufliche Exposition der Nichtkrebsfälle wurde in gleicher Weise erfaßt wie die der Krebsfälle (vergleiche Übersicht 3) und wird von uns deshalb nicht noch einmal explizit aufgeführt.

Damit ist eine Vergleichbarkeit von Krebs- und Nichtkrebsfällen gewährleistet, die in der multivariaten statistischen Risikoanalyse ihren Niederschlag findet. Hat man in einem Betrieb sämtliche Krebs- und Nichtkrebstodesfälle auf ähnliche, aber vergleichbare Weise erfaßt, so kann eine mehrdimensionale Analyse dieser retrospektiven Daten durchgeführt werden, durch die man dann möglicherweise wertvolle Ergebnisse für die Gegenwart erhält und daraus Konsequenzen für die berufliche Überwachung der Werksangehörigen für die Zukunft zieht.

7.2 Multivariate statistische Risikoanalyse für die gestorbenen Werksangehörigen

Nachdem sämtliche ehemaligen Werksangehörige in der oben beschriebenen Weise erfaßt und dokumentiert worden sind, kann man nun gemäß der im 4. Kapitel dargestellten Theorie der multivariaten statistischen Risikoanalyse die Krebs- und Nichtkrebstodesfälle eines Betriebes einander gegenüberstellen und für gewisse Krebslokalisationen entsprechende Risikoeffizienten berechnen.

7.2.1 Berechnung der Koeffizienten der linearen Diskriminanzfunktionen

Wie schon erwähnt, stellt die lineare Diskriminanzanalyse die Basis der multivariaten Risikoanalyse dar. Für eine spezielle Krebslokalisierung werden die an dieser Todesursache Gestorbenen mit den nicht an Krebs gestorbenen ehemaligen Werksangehörigen verglichen und mit Hilfe der linearen Diskriminanzfunktion aufgrund der in die Analyse eingehenden Expositionsauern optimal getrennt. Die zu berechnenden Koeffizienten a und b_i ($i=1, \dots, m$) der linearen Diskriminanzfunktion sind für das weitere Vorgehen insofern von besonderer Bedeutung, da sie bei der Berechnung der individuellen Krebsrisiken der aktuellen Werksangehörigen benötigt werden.

Auf die gleiche Weise werden für sämtliche Krebslokalisationen, die bei den ehemaligen Werksangehörigen als Todesursache in genügend großem Umfang zu verzeichnen waren, die Koeffizienten der jeweiligen linearen Diskriminanzfunktion bestimmt. Im Rahmen der Berufskrebsstudie waren dies die folgenden sieben Lokalisationsklassen:

1. Magen (ICD-Position 151)
2. Kolon, Rektum (ICD-Positionen 153, 154)
3. Leber (ICD-Position 156)
4. Lunge (ICD-Position 162)
5. Ableitende Harnwege (ICD-Positionen 188, 189)
6. Prostata (ICD-Position 185)
7. Lymphatische und blutbildende Organe (ICD-Positionen 200-209)

Als Zahlenbeispiel seien die im Kapitel 2.4 aufgeführten Koeffizienten genannt, die aufgrund der Risikoanalyse für die Krebslokalisierung "Magen" berechnet wurden. (siehe Seite 26)

7.2.2 Berechnung der Risikokoeffizienten

In der gleichen Tabelle findet man auch die zugehörigen Risikokoeffizienten, d.h. die den Stoffgruppen zuzuschreibenden standardisierten Koeffizienten der linearen Diskriminanzfunktion. Diese stellen in gewisser Hinsicht ein Maß für den Einfluß der entsprechenden Stoffgruppe auf das Risiko dar, an der analysierten Krebslokalisierung zu erkranken.

Diese geben dem Werksarzt und der Unternehmensführung einen Hinweis darauf, welche Stoffe bzw. Stoffgruppen von der statistischen Seite als besonders krebsbegünstigend anzusehen sind, so daß man eingreifende Maßnahmen zur Risikoverminderung veranlassen kann (z.B. regelmäßiger Arbeitsplatzwechsel derjenigen Werksangehörigen, die mit den entsprechenden Risikofaktoren Umgang haben, evtl. technische Veränderungen von Produktionsverfahren (geschlossene Systeme) bis hin zur Substitution des chemischen Stoffes).

7.2.3 Verteilungen der Diskriminanzfunktionswerte

Zur Prüfung der Effizienz der bislang erhaltenen Ergebnisse sollten auf jeden Fall die Häufigkeitsverteilungen der Diskriminanzfunktionswerte der jeweils in die Analyse eingegangenen Krebs- und Nichtkrebstodesfälle aufgestellt werden. Eine angenäherte Normalverteilung in beiden Kollektiven rechtfertigt den Einsatz der multivariaten statistischen Risikoanalyse und gestattet die bisher vorgetragene Interpretation der Ergebnisse (siehe Kapitel 4).

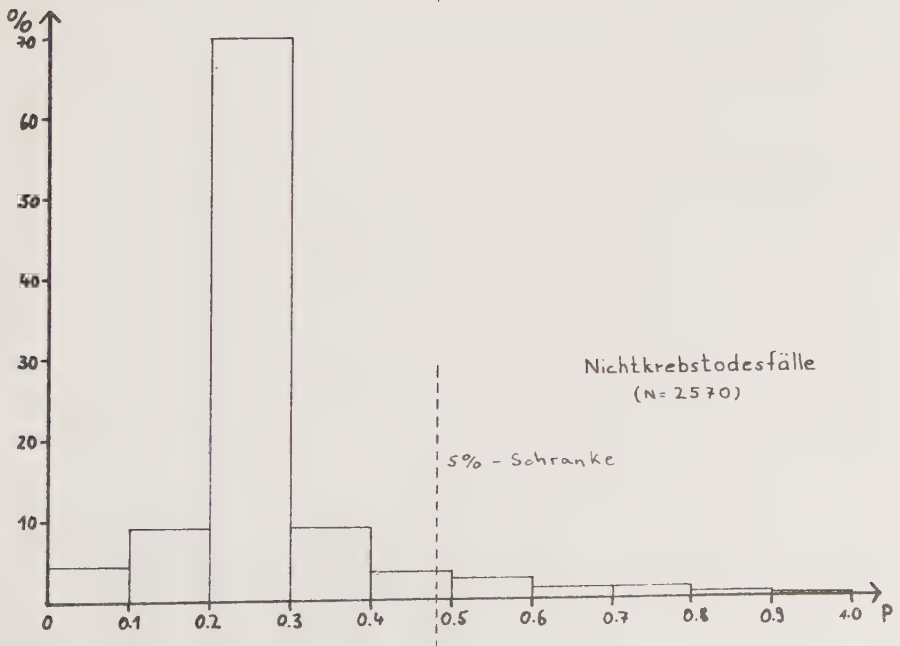
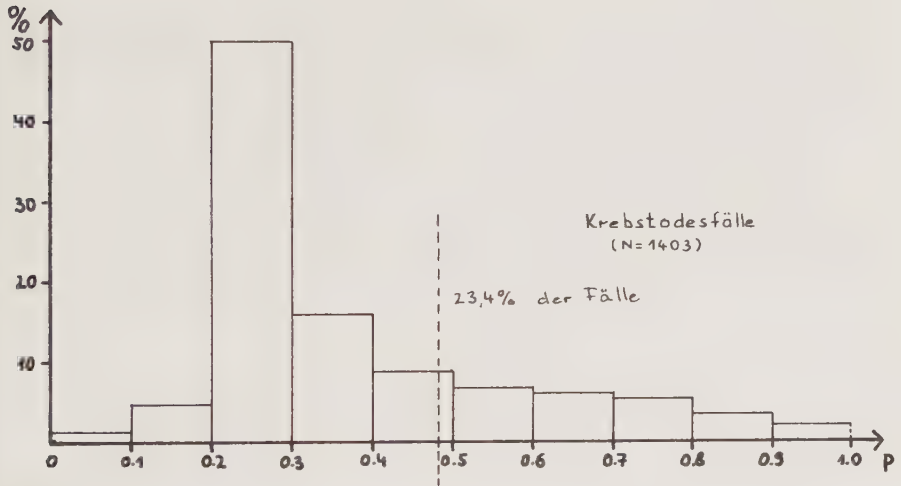
7.2.4 Verteilungen der individuellen Risikowerte

Die im Rahmen der Berufskrebsstudie durchgeführten Risikoanalysen haben gezeigt, daß bei allen berücksichtigten Krebslokalisationen ca. 25% der Krebstodesfälle im "hohen" Risikobereich anzusiedeln sind. Dieser Risikobereich wird durch das 95%-Quantil der individuellen Risikowerte bei den Nicht an Krebs Gestorbenen begrenzt, d.h. 5% aller Nichtkrebstodesfälle bestimmen diesen Bereich. Demgegenüber erhält man einen Anteil von rund 25% aller Krebstodesfälle in diesem Bereich.

Dieser Aspekt soll an dem folgenden Beispiel aus der Berufskrebsstudie erläutert werden. Analog zu den Risikoanalysen der Berufskrebsstudie wurden in einem zusätzlichen Rechengang alle Krebstodesfälle einer Werkgruppe allen Nichtkrebstodesfällen der gleichen Werksgruppe gegenübergestellt. Die Ergebnisse sind mit denen der Berufskrebsstudie weitgehend konsistent.¹⁵⁾ Es zeigt sich, daß auch hier die Stoffgruppen 1, 8, 9, 11, 12, 19, 24, 28 die höchsten standardisierten Risikokoeffizienten auf-

(15) Vgl. Berufskrebsstudie, a.a.O., Anhang S. 120 ff.

Abb. 4: Prozentuale Häufigkeitsverteilungen der individuellen Risikowerte P bei der Analyse aller Krebs- bzw. Nichtkrebstodesfälle der Werkgruppe III



weisen. Bei der Verteilung der individuellen Risikowerte ergeben sich die beiden folgenden Histogramme für die Krebs- und Nichtkrebstodesfälle (Abb. 4).

Aus den beiden Abbildungen ist ersichtlich, daß im hohen Risikobereich, welcher durch die 5%-Schranke bei den Nichtkrebstodesfällen bestimmt wird ($P=0,498$), insgesamt 23,4% aller Krebstodesfälle liegen. Auch dieses Ergebnis entspricht den in der Berufskrebsstudie durchgeführten Risikoanalysen und macht deutlich, daß in diesem Bereich die berufsbedingten Krebsfälle liegen. Die Daten eines Werkstätigen führen nach der durchgeführten Analyse zum individuellen Krebsrisiko der Art, daß man in die Risikofunktion

$$(P(K \mid X_1, \dots, X_m) = 1 / (1 + e^{-(a + \sum b_i X_i)}))$$

die Expositionsfaktoren $X_1, \dots, X_m$ und die aufgrund der Risikoanalyse erhaltenen Koeffizienten $b_1, \dots, b_m$ und a einsetzt und somit das Risiko P des betreffenden Werkstätigen erhält. Ergibt sich ein Risiko $P \leq 0,498$, so sprechen wir von einem niedrigen, bei $P > 0,498$ von einem hohen Risiko. Bei einem Individuum mit hohem Risiko sollte als Entscheidung ein Wechsel des Arbeitsplatzes in Erwägung gezogen werden, da dieses Risiko aufgrund der Exposition als berufsbedingt angesehen werden muß. Dabei erscheint es uns gleichgültig, ob aufgrund weiterer Anamnesen ein Krebsverdacht vorliegt oder nicht. Die bisherige Exposition zeigt ein hohes Risiko an, welches aufgrund der Berufskrebsüberwachung abgebaut werden sollte. Dies ist nur durch den Wechsel des Arbeitsplatzes möglich.

"Ein anderes, allerdings oft zu spät eingesetztes Mittel ist der Berufswechsel (oder sogar die Berufsaufgabe). Man sollte diese Maßnahmen bei beginnender Praecancerose frühzeitig ergreifen und immer bedenken, daß die Betroffenen ja auch noch nach Ausscheiden aus dem gefährlichen Betrieb erhöht krebsgefährdet sind. Dem Einwand, der Platzwechsel oder das Ausscheiden komme doch zu spät, ist entgegenzuhalten, daß die Dosis wesentlich ist. Das Ausscheiden schützt nicht völlig, mindert aber die Gefahr".¹⁶⁾

(16) K.H. BAUER, a.a.O., S. 895

Andere Autoren fordern sogar eine "Zwei-Beruflichkeit" im Rahmen einer Prophylaxe des Berufskrebses (LICHTENSTEIN, 1954), und zwar in der Hinsicht, daß man solche Individuen, die in einem Betrieb mit carcinogener Exposition tätig sind, zeitweise aus dem Betrieb herausnimmt und sie in einer gänzlich anderen, "reizfreien" Umgebung beschäftigt (z.B. Land-, Forstwirtschaft oder Schifffahrt). Damit würde insgesamt gesehen die Expositions- und somit die Reizdauer verkürzt werden, und die geschädigten Gewebe und Organe könnten sich erholen und regenerieren.

Andererseits sollte man die Anstrengungen dahingehend intensivieren, daß bestimmte, unvermeidbare Fabrikationsstoffe, die starke schädigende Substanzen enthalten, durch wesentlich ungefährlichere ersetzt werden. Als Beispiel sei hier der Krebs der Baumwollspinner genannt.¹⁷⁾ Seitdem die ursprünglich unraffinierten, an den Maschinen verwendeten Mineralöle abgeändert und durch unschädliche Öle ersetzt und die Arbeiter durch Schutzsalben aus Lanolin - Olivenöl gegen die direkte Benutzung weitgehend geschützt worden sind, konnte dieser Krebs zum größten Teil verhütet werden.

(17) Vgl. K.H. BAUER, a.a.O., S. 354

7.3 Berechnung der individuellen Krebsrisiken für die aktuellen Werksangehörigen und Pensionäre

Sinn und Zweck der bisherigen Datenerhebungen, Analysen und Interpretationen ist letztendlich die Anwendung der erhaltenen Ergebnisse zum gegenwärtigen Zeitpunkt, d.h. man möchte mit Hilfe der retrospektiven Untersuchungen das Risiko der aktuellen Werksangehörigen, an einem Krebsleiden zu erkranken, vermindern.

Dazu bedarf es zunächst einmal einer Ist- Analyse dieser Beschäftigten, quasi einer dem Modell angepaßten Ersterfassung eines jeden Einzelnen mit allen relevanten Daten.

7.3.1 Erfassung der aktuellen Werksangehörigen und Pensionäre mit zugehöriger Berufsanamnese

Hierzu zählen als erstes eine Identifikation und die sogenannten persönlichen Daten eines Werksangehörigen:

- Identifikationszahl (I-Zahl)
- Geschlecht
- Geburtsdatum
- Nationalität
- Datum des Werkseintrittes

Die Zuordnung der Person zur Identifikationszahl muß eineindeutig sein, d.h. jeder Person entspricht genau eine I-Zahl und umgekehrt jeder I-Zahl genau eine Person in einem Werk. Diese I-Zahl ist der Schlüssel für alle weiteren Datenerhebungen und entspricht quasi einer unverwechselbaren Kennung eines Werksangehörigen (wie ein Fingerabdruck!), über den jeweils verschiedene Datensätze, die jedoch zu ein und derselben Person gehören, zusammengefügt werden können. Man spricht in diesem Zusammenhang von einem sogenannten "record-linkage".

Neben den persönlichen Angaben spielt natürlich die Expositionsanamnese eines Werktätigen die entscheidende Rolle in einem Berufskrebsüberwachungsmodell. Hier sollen die relevanten Faktoren aufgenommen werden, denen im Laufe des bisherigen Berufslebens ein Betriebsangehöriger exponiert war.

Es sind dies die chemischen Stoffe, die auch in der Berufskrebsstudie die Basis für die dort angewandten Analysen darstellen. Im Rahmen unserer Untersuchungen und Auswertungen haben wir eine Expositionsanamnese erarbeitet, die den verschiedenen Arbeitsphasen Rechnung trägt (siehe Übersicht 1). Dort werden die genauen Daten über Beginn und Ende einer Arbeitsphase in einem Betriebsteil mit der zugehörigen Tätigkeit und Stoffexposition eingetragen, so daß der lückenlose Verlauf eines Werkstätigen in einem Betrieb erfaßt werden kann. Die Verbindung mit den aufgrund der retrospektiven Erfassung aller Werksangehörigen durch Risikoanalysen herausgefundenen, angeschuldigten Stoffe ist somit gegeben. Bei einer derartigen Exposition liegt dann der Krebsverdacht auf der Hand, z.B. bei jahrelanger Exposition gegenüber Stoffgruppe 1 (Kohlenwasserstoffe) Verdacht auf Kolon-, Rektumcarcinom Bronchialcarcinom oder Krebs der ableitenden Harnwege (siehe Berufskrebsstudie). Die bisherige Exposition mit der zugehörigen Expositionsdauer gibt somit einen Hinweis darauf, wohin der Werksarzt seine Aufmerksamkeit zu lenken hat. Gerade auf die verdächtigen Krebslokalisationen hat er sein besonderes Augenmerk zu legen, wenn der Werkstätige zu ihm kommt, sei es bei der Ersterfassung oder bei den Kontrolluntersuchungen.

Es sei an dieser Stelle noch angemerkt, daß mit Hilfe des Erfassungsbogens zur Expositionsanamnese lediglich die Arbeitsphasen eines jeden Werksangehörigen nur in dem untersuchten Betrieb bzw. Unternehmen aufgenommen werden sollten. Zum einen sind länger zurückliegende Tätigkeiten außerhalb des Werkes kaum exakt zu erfassen, zum anderen ist die Exposition dort nicht mit derjenigen zu vergleichen, die in dem untersuchten Betrieb vorherrscht. Bei eventuellem Krebsverdacht sollte man jedoch auf diesen Aspekt näher eingehen und gegebenenfalls genauer nachfragen, wo ein Werksangehöriger vor seinem Werkseintritt tätig war.

7.3.2 Berechnung des individuellen Krebsrisikos für verschiedene Krebslokalisationen

Aufgrund der durchgeführten Risikoanalysen für die ehemaligen Krebs- und Nichtkrebstodesfälle und der Erfassung der aktuellen Werksangehörigen ist man nun in der Lage, für jeden einzelnen Betriebsangehörigen, der im

Moment im Arbeitsprozeß steht, und für alle Pensionäre dieses Betriebes individuelle Krebsrisiken für die verschiedenen Krebslokalisationen zu berechnen, die man in den obigen, multivariaten statistischen Risikoanalysen berücksichtigt hat.

Wurden z.B. insgesamt n Krebslokalisationen bzw. -Klassen in die Analysen einbezogen und dabei jeweils m Risikofaktoren (d.h. Stoffgruppen) erfaßt, so konnten n Risikoanalysen durchgeführt werden, die die folgenden Koeffizienten a_k und $b_{k,i}$ der zugehörigen linearen Diskriminanzfunktion ergeben:

$$\begin{array}{lcl}
 \left[\begin{array}{cccccc} a_1 & b_{11} & b_{12} & \dots & b_{1m} \\ a_2 & b_{21} & b_{22} & \dots & b_{2m} \\ \cdot & & & & \cdot \\ \cdot & & & & \cdot \\ \cdot & & & & \cdot \\ \cdot & & & & \cdot \\ a_n & b_{n1} & b_{n2} & \dots & b_{nm} \end{array} \right] & : & \begin{array}{l} \text{1. Risikoanalyse} \\ \text{2. Risikoanalyse} \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \\ \text{n. Risikoanalyse} \end{array}
 \end{array}$$

Das heißt, daß die i -te Zeile dieser Matrix die Koeffizienten der linearen Diskriminanzfunktion der i -ten Risikoanalyse enthält. Den Expositionsvektor eines aktuellen Werksangehörigen bzw. eines Pensionäres erhält man aufgrund der durchgeführten Ersterfassung zu

$$X = (1, X_1, X_2, \dots, X_m).$$

Dabei entspricht wiederum - wie im 4. Kapitel schon erwähnt - der Wert der Komponente X_i der Expositionsdauer des betreffenden Werksangehörigen bzw. Pensionärs gegenüber dem i -ten Risikofaktor (in der Berufskrebsstudie: der i -ten Stoffgruppe). Die erste Komponente setzt man gleich 1, da sie bei der Multiplikation mit dem Koeffizienten a_k den Wert von a_k nicht verändern darf, um den individuellen Diskriminanzfunktionswert

$$D = a + \sum_i b_i X_i$$

zu erhalten (vgl. Kapitel 4). Die Multiplikation der obigen Matrix mit dem Expositionsvektor liefert somit wiederum einen Vektor, dessen Komponenten die individuellen Diskriminanzfunktionswerte einer Person für die verschiedenen Krebslokalisationen enthält, die in die Analysen eingegangen sind:

$$\begin{pmatrix} a_1 & b_{11} & \dots & b_{1m} \\ & & & \\ & & & \\ a_2 & b_{21} & & b_{2m} \\ \cdot & \cdot & & \cdot \\ \cdot & \cdot & & \cdot \\ \cdot & \cdot & & \cdot \\ a_n & b_{n1} & & b_{nm} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 \\ X_1 \\ X_2 \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \\ X_m \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} a_1 + \sum_i b_{1i} X_i \\ a_2 + \sum_i b_{2i} X_i \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \\ a_n + \sum_i b_{ni} X_i \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} D_1 \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \\ D_n \end{pmatrix}$$

Die Berechnung des individuellen Krebsrisikos für die i-te Krebslokalisation erfolgt schließlich mit Hilfe der folgenden Transformation:

$$P_i = P(K_i | X_1, \dots, X_m) = 1 / (1 + e^{-D_i}).$$

Dieses individuelle Krebsrisiko entspricht der Wahrscheinlichkeit, bei vorgegebenem Expositionsvektor $X = (X_1, \dots, X_m)$ an der Krebslokalisation i zu erkranken. Man erhält somit durch den Betrag dieser Wahrscheinlichkeiten einen Hinweis für eine - eventuelle hohe - Krebsgefährdung aufgrund der vorausgegangenen beruflichen Exposition.

Dem Werksarzt wird hierdurch der Hinweis auf eine eventuelle Risikogruppe gegeben, falls für eine Krebslokalisation oder Krebslokalisationsklasse ein auffallend hohes Risiko berechnet worden ist. Ihm wird damit ein gezieltes Einsetzen von Vorsorgeuntersuchungen ermöglicht, ohne daß vielleicht irgendein medizinisches Symptom seitens des "Patienten" vorliegt. Der Vorteil liegt auf der Hand:

1. Eine mögliche Krebsentstehung, die in den meisten Fällen symptomlos abläuft, kann schon im Frühstadium erkannt werden.

2. Der Arzt kann gezielt suchen, um einen Krebsverdacht zu bestätigen oder zu verneinen, ohne das gesamte Spektrum aller Vorsorgeuntersuchungen einsetzen zu müssen, die sich nicht nur auf eine gewisse Krebslokalisation beziehen.

Sicherlich spielen in diesem Zusammenhang auch andere Umwelteinflüsse eine ernstzunehmende Rolle. Die Möglichkeit der Erfassung dieser Einflüsse sollten auf jeden Fall genutzt werden. Inwieweit man die Umwelt des Werktätigen berücksichtigen kann, wird im nächsten Abschnitt beschrieben.

7.4 Zusätzliche Anamnesen und Erhebungsbögen im Rahmen eines Berufskrebsüberwachungsmodells

Dem Einwand, daß man bei der Berufskrebsstudie ¹⁸⁾ die Umwelt des Werktätigen nicht genügend berücksichtigt hat, soll an dieser Stelle Rechnung getragen werden. Im Rahmen eines Berufskrebsüberwachungsmodells besteht die einmalige Chance, bei der ersten Erfassung der Werktätigen auch die Lebensgewohnheiten zu durchleuchten. Ein Chemiarbeiter verbringt eben in der Regel nur 8 Stunden des Tages an seinem Arbeitsplatz, während rund 8 weitere Stunden durch seine Freizeit mit den dazugehörigen Gewohnheiten bestimmt werden. "Wenn Krebs beim Menschen weder ererbt wird noch weiter vererbbar ist, wenn Krebs - nach dem Modell der Berufskrebse - immer wieder individuell neu erworben wird, so spielen dabei natürlich Carcinogene aus der Umwelt des Menschen eine große Rolle". ¹⁹⁾

Es ist uns allerdings klar, daß ein Berufskrebsüberwachungsmodell nicht die Aufgabe hat, alle möglichen Umwelteinflüsse zu erfassen, die außerhalb eines Betriebes auf einen Werktätigen einwirken und möglicherweise karzinogen sein können. Wir wollen allerdings mit Hilfe leicht erfragbarer Tatsachen vier große Fragenkomplexe berücksichtigen:

- a) Tabak und Krebs
- b) Alkohol und Krebs
- c) Medikamente und Krebs
- d) Lebensgewohnheiten

(18) Berufskrebsstudie; bisher unveröffentlichte Studie der DFG

(19) siehe K.H. BAUER, a.a.O., S. 386

7.4.1 Tabak und Krebs

Um diese Frage geht es noch heute in vielen Diskussionen und Veröffentlichungen, deren Anzahl nicht mehr überschaubar ist. Es ist wohl kaum noch zu bezweifeln, daß Tabak und Krebs eng zusammengehören. Das zeigen viele Statistiken, die immer wieder publiziert werden.

"Der Bronchialkrebs hat aber nicht nur zugenommen, er nimmt ständig weiter zu, heute bis zum 40fachen gegenüber 1900. Er ist der einzige Organkrebs, der derartig sprunghaft in die Höhe geht.... So ist der Lungenkrebs wirklich das Krebsexperiment unserer Tage geworden, mit Millionen Menschen gewissenmaßen als Versuchsobjekt, ein Prüfstein für das Experiment und die Probe aufs Exempel für die Krebsbekämpfung.

Kann nun diese Zunahme erbbedingter Natur sein? Ausgeschlossen! Niemand kann sich vorstellen, daß Krebserbanlagen - dazu nur für den Lungenkrebs allein - seit 1900 sich vervielfacht hätten. Sind evtl. innere Krebsursachen denkbar? Stoffwechselstörungen z.B.? Wiederum nein! Denn warum dann ausgerechnet nur bei der Lunge?

So bleibt denn nur die dritte Möglichkeit: Der Bronchialkrebs ist das Produkt inhalierter Carcinogene!

Fällt das Wort "inhaliert", so denkt jeder an die Zigarette. Tatsächlich geht die Zunahme des Bronchialkrebses der Zunahme des Zigarettenverbrauches völlig parallel ..."²⁰⁾

In einer groß angelegten Studie haben E.C. HAMMOND und HORN (35) über eine Million Todesfälle untersucht und dabei folgendes gefunden:

Tabelle 5	Bronchialcarcinome je 100 000 Lebende (E.C. HAMMOND)	
	Nichtraucher	49
	Gelegenheitsraucher	102
	Gewohnheitsraucher	
	a) weniger als 20 Zigaretten täglich	128
	b) 20 - 40 Zigaretten täglich	227
	c) mehr als 40 Zigaretten täglich	460

Übersicht 5: Erhebungsbogen zur Raucheranamnese

Raucheranamnese	
Identifikationszahl	
1. Sind Sie Raucher?	1= nein 2= ja 3= nicht mehr ☐
2. Zigaretten	
a) Wieviele Zigaretten wurden/werden geraucht?	1= Nichtraucher 2= gelegentlich 3= 1-10 Zigaretten täglich 4= 11-20 Zigaretten täglich 5= 21-40 Zigaretten täglich 6= mehr als 40 Zigaretten täglich ☐
b) Wielange wurde/wird geraucht?	(in Jahren)
c) Wurde/wird mit Filter geraucht?	1= Nichtraucher 2= ja, immer 3= ja, gelegentlich 4= nein ☐
3. Zigarren	
a) Wieviele Zigarren wurden/werden geraucht?	1= Nichtraucher 2= gelegentlich 3= 1-2 Zigarren täglich 4= 3-5 Zigarren täglich 5= mehr als 5 Zigarren täglich ☐
b) Wielange wurde/wird geraucht?	(in Jahren)
c) Wurde/wird mit Filter geraucht?	1= Nichtraucher 2= ja, immer 3= ja, gelegentlich 4= nein ☐
4. Pfeife	
a) Wieviele Pfeifen wurden/werden geraucht?	1= Nichtraucher 2= gelegentlich 3= 1-2 Pfeifen täglich 4= 3-5 Pfeifen täglich 5= mehr als 5 Pfeifen ☐
b) Wielange wurde/wird geracht?	(in Jahren)
c) Wurde/wird mit Filter geraucht?	1= Nichtraucher 2= ja, immer 3= ja, gelegentlich ☐

Es besteht also beim Tabakkonsum eine enge Relation zwischen Dosis und Wirkung. Völlig unbestritten ist weiterhin die Erhöhung einer Krebsgefahr durch das "Inhalieren" beim Zigarettenrauchen. Dem Zigarren- und Pfeifenraucher macht die saure Reaktion des Rauches das "Inhalieren" physisch oftmals unmöglich. Daran liegt es wohl auch, daß die Zigarren- und Pfeifenraucher bei allen Statistiken sehr viel günstiger abschneiden als die Zigarettenraucher.

"Aufschlußreich ist eine Erhebung über die Rauchergewohnheiten von über 40 000 englischen Ärzten (Doll und Hill, 1956). 4 1/2 Jahre nach der Registrierung wurden die Todesfälle ausgewertet. Die Analyse ergab bei starken Rauchern einerseits eine höhere Todesrate an Lungenkrebs, andererseits überhaupt eine relativ etwa 20 mal höhere Sterblichkeit als bei den Nichtraucher, und zwar wieder stärker ausgeprägt bei den Zigaretten- als bei den Pfeifenrauchern. Auch bei ehemaligen Rauchern, d.h. bei Leuten, die seit mindestens 10 Jahren nicht mehr rauchen, sinkt die Sterblichkeit relativ in Abhängigkeit von der Zeitspanne seit Einstellung des Rauchens."²¹⁾

All diese Fakten haben wir versucht, in der Raucheranamnese zu berücksichtigen, die wir schon im vorigen Kapitel vorgestellt und für ein Berufskrebsüberwachungsmodell noch weiter differenziert haben. (siehe Übersicht 5)

7.4.2 Alkohol und Krebs

Dem Alkohol, dem ältesten und verbreitetsten Genußmittel, wird allgemein angeschuldigt, daß er die Krebsgefahr erhöhe. Dies geht aus etlichen Studien hervor, die sich mit den sogenannten alkoholischen Berufen (Wirte, Kellner, Brauer, Winzer) beschäftigt haben. KENNAWAY und KENNAWAY (47) haben schon 1937 in einer Veröffentlichung festgestellt, daß gerade die Gaststättenberufe erheblich mehr an Krebsen in Organen, die Schädigungen von Speise, Trank und Rauchen unmittelbar ausgesetzt sind, partizipieren. Jeweils auf 100 000 Männer gleichen Alters bezogen ergaben sich in ihrer Studie die nachstehenden Krebsbelastungsziffern.

(21) K.H. BAUER, a.a.O., S. 406

Tab. 6: Krebsbelastungsziffern je 100 000 Männer

Beruf	Zungenkrebs- fälle	Speiseröhren- Krebsfälle	Magenkrebs- fälle
Schankwirt	5493	4289	1881
Kellermeister	813	4577	885
Kellner	1693	4082	1871
Brauer	3293	3907	-
Geistliche (als Gegen- part)	187	175	590

Hier ist die Berufsgruppe der Geistlichen sozusagen als Pendant aufgeführt worden, um den Unterschied deutlich zu machen. Man kann auch teilweise geographische Beispiele anführen, wie z.B. den Fernen Osten, wo besonders die Japaner und Chinesen unverhältnismäßig hohe Zahlen an Oesophaguscarcinomen aufweisen. Diese Tatsache wird allgemein auf den heiß getrunkenen Reisschnaps zurückgeführt.

"Alkohol als Genußmittel, vor allem in konzentrierter Form, spielt auch noch nach der Richtung eine Rolle, daß er als Lösungsmittel für carcinogene Niederschläge, z.B. von Tabakrauch- und Rußpartikelchen von Tabakwaren u. dgl. auf den Schleimhäuten der oberen Speisewege fungiert. Rauchen und Trinken gehören nun einmal für viele Menschen zusammen, und die in mehrfacher Hinsicht hohe Quote von Krebserkrankungen bei "alkoholischen" Berufen und bei Rauchern muß wohl auf die Wechselwirkung von Alkohol und Tabakgenuß bezogen werden. Mit dem Alkohol wird der Raucher/Trinker auch carcinogene Rauchprodukte hinunterspülen."²²⁾

Daß es beim Genuß von Alkohol nicht nur auf den Alkoholgehalt ankommt, zeigen die Diskussionen um die Nitrosamine im Bier, die in letzter Zeit immer stärker diskutiert werden. Aber auch der Wein "hat es in sich". Schon 1938 hat BOHNENKAMP den Arsenkrebs bei Winzern festgestellt.

(22) K.H. BAUER, a.a.O., S. 401

Übersicht 6 : Erhebungsbogen zur Alkoholanamnese

Alkoholanamnese												
Identifikationszahl	<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>											
Trinken Sie regelmäßig Alkohol? 1= nie 2= gelegentlich 3= ja		☐										
1. Bier	1= nie 2= gelegentlich 3= täglich bis zu 1 Flasche 4= täglich 2-3 Flaschen 5= täglich mehr als 3 Flaschen	☐										
2. Wein/Sekt	1= nie 2= gelegentlich 3= täglich bis zu 1 Flasche 4= täglich mehr als 1 Flasche	☐										
3. Liköre	1= nie 2= gelegentlich 3= täglich 1 Glas 4= täglich mehr als 1 Glas	☐										
4. Spirituosen (z.B. Whisky, Cognac)	1= nie 2= gelegentlich 3= täglich 1 Glas (2 cl) 4= täglich mehr als 1 Glas	☐										

Dieser Krebs kommt folgendermaßen zustande:

- a) Aufgrund der Schädlingsbekämpfung inhalieren die Winzer arsenhaltige Insecticide.
- b) Zum zweiten wird das Arsen per oral durch den regelmäßigen Haus-trunk aufgenommen, und dies ist besonders in trockenen Sommern verstärkt der Fall, wenn die Schädlingsmittel zu wenig durch den Regen weggespült werden.

Aufgrund der Gesetzgebung wurden allerdings die Prozentzahlen des Arsengehaltes erheblich verringert. Doch ist es durchaus nicht so, daß man sich, wenn man einen "naturreinen" Wein trinkt, einen von chemischen Fremdstoffen völlig freien Wein einverleibt.

All diese Umstände fließen in die Konzeption der Alkoholanamnese ein, die auf der vorigen Seite als Übersicht 6 widergegeben ist. Auch diese Anamnese kann auf der Basis eines Erhebungsbogens vom Werktätigen selbst ausgefüllt werden.

7.4.3 Medikamentenanamnese

Daß auch die Medikamenteinnahme eine Rolle bei der Krebsentstehung spielt, erscheint eher tragisch denn logisch. Es sei aber ausdrücklich darauf hingewiesen, daß wir hier die abnormale, unkontrollierte Medikamenteneinnahme über eine längere Zeit meinen. Mit "unkontrolliert" ist hier die sogenannte Selbstmedikation gemeint, die nicht vom Arzt verordnet wurde. Wer kennt z.B. nicht eine Person, die seit langer Zeit regelmäßig Abführmittel einnimmt, weil es nicht "klappt"? Doch gerade diese Mittel enthalten oftmals Paraffinöle, die dann jahrelang regelmäßig mit eingenommen werden. Dies kann ungefährlich sein, wenn die beigemengten Paraffinöle entsprechend raffiniert sind.

"Ein anderes Beispiel unnötiger "therapeutischer" Exposition gegenüber carcinogenen Substanzen ist die Verwendung von Teer und Teerabkömmlingen in einer großen Menge von Salben (10-30%), in Ölen, "Zugpflaster", Seifen, Pasten, Tinkturen, Pudern, Einreibungsmitteln usw.

Übersicht 7: Erhebungsbogen zur Medikamentenanamnese

Medikamentananamnese		
Identifikationszahl		
Nehmen oder nahmen Sie regelmäßig Medikamente ein?		1=ja, 2=nein ☐
Wenn ja:		
1. (Kopf-) Schmerztabletten	1=ja, 2=nein	☐
Dauer in Jahren		☐
2. Schlaftabletten	1=ja, 2=nein	☐
Dauer in Jahren		☐
3. Beruhigungstabletten	1=ja, 2=nein	☐
Dauer in Jahren		☐
4. Aufputzmittel	1=ja, 2=nein	☐
Dauer in Jahren		☐
5. Kreislaufmittel	1=ja, 2=nein	☐
Dauer in Jahren		☐
6. Hautsalben	1=ja, 2=nein	☐
Dauer in Jahren		☐
7. Abführmittel	1=ja, 2=nein	☐
Dauer in Jahren		☐
8. Einreibemittel (gegen Rheuma etc.)	1=ja, 2=nein	☐
Dauer in Jahren		☐

(Näheres s. "Rote Liste").... Wenn auch solche Mittel nur kurzfristig verordnet zu werden pflegen, so werden sie aber doch von Kranken gelegentlich langfristig verwendet, zudem meist bei Hautkrankheiten, die an sich schon eine gewisse Krebsgefährdung bedeuten."⁽²³⁾

In diesem Zusammenhang seien auch die verschiedenen Einreibemittel genannt (z.B. gegen Rheuma, Gicht etc.), die oftmals Vaseline enthalten (siehe SCHOCH (78) oder DOMAGK (16), oder aber die immer wieder auftretenden Meldungen über Arzneimittel, die jahrelang im Handel sind, dann aber plötzlich aus dem Verkehr gezogen werden (z.B. Mexaform, ein Mittel gegen Magen- und Darmbeschwerden).

Wir wollen uns hier allerdings nur auf die gebräuchlichsten Arzneimittel beschränken, die in der Medikamentenanamnese aufgeführt sind, welche auf der vorigen Seite angegeben ist.

7.4.4 Lebensgewohnheiten

Die Möglichkeit, bei der Ersterfassung eines Werkstätigen auch allgemeine Angaben über dessen Lebensgewohnheiten zu erhalten, sollte nicht ungenutzt bleiben. Darunter wollen wir die Frage nach der Wohngegend und dem Freizeitverhalten des Betreffenden verstehen. Denn in carcinogener Hinsicht ist der Umweltfaktor Nr. 1 unsere Atemluft. Wo der Mensch sich auch befindet, immer ist er Atemzug für Atemzug auf die Luft seines Aufenthaltsortes angewiesen. Diese atmosphärische Luft ist aber nicht mehr dieselbe wie zur Zeit unserer Urgroßväter. Der technische Fortschritt hat vor allem in Industrie- und Großstädten einen Grad erreicht, der ebenfalls eine carcinogene Bedeutung erlangt hat. Deshalb erscheint es uns wesentlich, die Wohngegend in die Befragung aufzunehmen, da sie neben der Arbeitsstätte der Ort ist, dem der Werkstätige am längsten seine Atemluft entzieht. Im Gegensatz zur Großstadtluft kann er sich in seiner Freizeit in ländlicher Wohngegend erholen, da es sich hier noch um reizfreie Luft handelt.

(23) K.H. BAUER, a.a.O., S. 410

Übersicht 3 : Erhebungsbogen zu den Lebensgewohnheiten

Lebensgewohnheiten

Identifikationszahl

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

1. Wie würden Sie Ihre Wohngegend bezeichnen?

- 1 = ländlich, verkehrsarm
- 2 = ländlich, verkehrsreich
- 3 = Städtisch, umweltfreundlich
- 4 = Städtisch, verkehrsreich
- 5 = Industriegebiet

☐

2. Womit beschäftigen Sie sich hauptsächlich in Ihrer Freizeit?

- 1 = Lesen, Malen, Basteln
- 2 = Fernsehen
- 3 = Gartenarbeit
- 4 = Wandern
- 5 = Nichts besonderes

☐

3. Treiben Sie Sport?

- 1 = nie
- 2 = gelegentlich
- 3 = regelmäßig

☐

4. Machen Sie regelmäßig Urlaub?

- 1 = nein
- 2 = Sommerurlaub
- 3 = Winterurlaub
- 4 = Sommer- und Winterurlaub

☐

Demgegenüber steht die Großstadtluft: "Speziell die Auspuffgase enthalten eine Reihe von toxischen Stoffen: Kohlenmonoxyd, Bleitetraäthyl, Benzpyren, Äthylnitrit, Methylnitrit, Acetylen usw.. Sie reichern sich besonders in Tunnels und großstädtischen Straßenschluchten vor allem bei Windstille an, und dies besonders, wenn auch noch die Rauch- und Rußschwaden schlecht eingestellter Dieselmotoren (Qualmer) hinzukommen. Je nach Art des Verbrennungsmotors, Betriebszustand und Fahrtzustandsänderung können bis zu 40% (!) der Kohlenwasserstoffe des Treibstoffes, daneben aber noch die zahlreichen, durch eine unvollständige Verbrennung entstandenen Stoffe wie Ruß, Ölnebel, Kohlenmonoxyd, Wasserstoff, Stickoxyde, Aldehyde und organischen Säuren den Auspuff verlasten (ELLIOT u.a., EITEL (1961), ALT (1961) LUTHER (1961) u.a.)" ⁽²⁴⁾.

Wie wichtig in diesem Zusammenhang deshalb auch das Freizeitverhalten eines Werktätigen ist, erscheint uns von besonderer Bedeutung. Denn der Krebs beim Menschen verdankt seine Entstehung zumeist der Aufeinanderfolge und dem Zusammenwirken mehrerer oder vieler krebsbegünstigender und krebsauslösender Faktoren. Deshalb wurden die auf dem auf der vorigen Seite dargestellten Erhebungsbogen aufgeführten Fragen über die Lebensgewohnheiten zusammengestellt.

(24) K.H. BAUER, a.a.O., S. 416

7.4.5 Selbstkontrolle

Neben den bisher aufgeführten Umwelteinflüssen sollte die Möglichkeit einer regelmäßigen Selbstkontrolle ebenfalls in ein Berufskrebsüberwachungsmodell aufgenommen werden. Man kann hiermit zwei Dinge erreichen, nämlich einmal eine Vorabfrage des Werkstätigen bezüglich auffallender, medizinischer Symptome vor der Arztkonsultation und zweitens eine psychologische Erziehung zur routinemäßigen Selbstkontrolle, auch wenn man nicht zu einer Kontroll- oder Vorsorgeuntersuchung beim Werksarzt geladen ist.

Ein weiterer Vorteil liegt darin begründet, daß die Fragen auf dem Erhebungsbogen zur Selbstkontrolle (siehe Übersicht 9) kurz und verständlich gestellt werden und von jedem Einzelnen fast nur mit "ja" oder "nein" beantwortet werden müssen, so daß im Grunde kein Mediziner anwesend sein muß, um den Fragebogen zu erläutern. Damit dann die Konsultationszeit beim Werksarzt wesentlich verkürzt werden.

Eine Möglichkeit, sämtliche Vorteile der vorgestellten Fragebögen zu nutzen, wäre dadurch erreichbar, indem man mit der Einbestellung zur Kontroll- bzw. Vorsorgeuntersuchung eine gewisse Zeit vorher alle Fragebögen dem Werkstätigen zustellt, so daß er genügend Zeit findet, alle Angaben korrekt auszufüllen. Die Bögen selber wären dann zum entsprechenden Untersuchungstermin mitzubringen, wobei das medizinische Personal der werksärztlichen Abteilung gegebenenfalls bei Unklarheiten beratend agieren sollte. Auf jeden Fall müssen alle Angaben vor der Arztkonsultation zusammengestellt sein, damit sich der Mediziner bei der Untersuchung ein genaues Bild vom Gesundheitszustand des betreffenden Werkstätigen machen kann.

Welche Vorsorgeuntersuchungen der Werksarzt dann vornimmt, hängt von mehreren Faktoren ab:

1. Ergebnis der Risikoanalysen, d.h. den berechneten individuellen Krebsrisiken
2. Angegebene Umwelteinflüsse

Übersicht 9: Erhebungsbogen zur Selbstkontrolle

Selbstkontrolle		
Identifikationszahl		
Haben Sie in letzter Zeit folgende Beobachtungen an sich festgestellt:		
1. Eine nicht heilende Wunde?	1=ja, 2=nein	☐
2. Ein nicht heilendes Geschwür?	1=ja, 2=nein	☐
3. Knoten oder Verdickungen in oder unter der Haut?	1=ja, 2=nein	☐
4. Ungewöhnliche, auffällige Lymphknotenschwellungen?	1=nein 2=Hals 3=Achsel 4=Leiste	☐
5. Veränderungen an der Warze?	1=ja, 2=nein	☐
6. Veränderungen an einem Muttermal?	1=ja, 2=nein	☐
7. Anhaltende Magen-, Darm- oder Schluckbeschwerden?	1=ja, 2=nein	☐
8. Dauerhusten oder Dauerheiserkeit?	1=ja, 2=nein	☐
9. Ungewöhnliche Absonderungen aus einer der Körperöffnungen?	1=ja, 2=nein	☐
Wenn ja: Mund (Blut im Sputum)	} 1=ja 2=nein	☐
Nase		☐
Ohr		☐
After (Blut oder Schleim im Stuhl)		☐
Genitalien		☐
10. Sonstiges		

3. Angaben zur Selbstkontrolle

4. Ergebnis einer allgemeinen medizinischen Untersuchung

Beim vierten Punkt geht es um den direkten Kontakt zwischen dem Werk-tätigen und dem Arzt. Nur der Mediziner kann eine Verdachtsdiagnose erhärten oder falsifizieren, wozu er unumgänglich den "Patienten" in-spizieren muß. Es sei allgemein bemerkt, daß diese Vorsorgeuntersu-chungen - ganz gleichgültig, ob mit oder ohne Überwachungsmodell - re-gelmäßig in jedem Betrieb vom Werksarzt durchgeführt werden sollten. Denn ein "Patient" kommt nur zum Arzt, wenn er tatsächlich Patient ist, d.h. wenn er irgendein Symptom an sich feststellt, welches ihn in ir-gendeiner Weise belastet. Wir möchten aber nochmals darauf hinweisen, wie wichtig die drei "Früh's" sind, und an die oben gemachten Ausführ-ungen erinnern, daß der Vorkrebs oft ohne Symptom abläuft.

Deshalb ist als erstes die Anamnese des Arztes der Grundstein für eine sichere Diagnose. "Wie alle Diagnostik beim Menschen, so beginnt auch die Krebsdiagnostik mit der Anamnese. Die Erfassung der Vorgeschichte schlägt die Brücke vom allgemeinen Wissen des Arztes zur Persönlich-keit des Kranken und seiner individuellen Lage. Sobald der Arzt die Aus-gangsebene "Verdacht auf Krebs" erreicht hat, forscht er nach der Krebs-gefährdung des Kranken, nach Lebensgewohnheiten, Genußmitteln, Beruf, Berufsschäden, carcinogenen Noxen und Praecancerosen, evtl. auch nach lange gebrauchten Medikamenten, Kosmetica und dergleichen. Ein alter schwerer Raucher ist auf Kehlkopfkrebs suspekt, wenn er "ohne eigent-lich erkältet" zu sein, schon seit längerem heiser ist, ohne daß irgend etwas dagegen geholfen hat. Kurzum, wer Lebensgewohnheiten und Beruf kennt, wird sie bei der Anamnese verwerten."²⁵⁾ Auf der zweiten Stufe der Diagnostik stehen die Inspektion und die Palpation, so daß sich der Arzt gewissermaßen auf die Fähr tensuche begibt. Dabei helfen ihm die Blutuntersuchungen, die Urinuntersuchungen und die Röntgendiagnostik. Aufgrund all dieser Untersuchungsergebnisse gelangt man schließlich zu lokalisationsmäßig abgrenzbaren Risikogruppen, welche das weitere Vorgehen bestimmen, nämlich lokalisations-spezifische Vorsorgeuntersuchun-gen.

(25) Vgl. K.H. BAUER, a.a.O., S. 592

7.5 Krebsvorsorgeuntersuchungen

Die Bedeutung der Krebsvorsorgeuntersuchungen kann nicht stark genug hervorgehoben werden, wenn man sich die Mortalitätsstatistiken der Bundesrepublik Deutschland ansieht. Sie zeigen in erschreckender Weise, daß jeder fünfte Todesfall auf ein Krebsleiden zurückzuführen ist. Hinzu kommt, daß jährlich mehr als 200 000 bösartige Neuerkrankungen auftreten. Am häufigsten werden die Karzinome des Verdauungstraktes (Gastrointestinaltrakt) verzeichnet, wobei sich ein eindeutiger Trend vom Magenkarzinom zum Kolorektalen Karzinom abzeichnet. Dahinter rangieren die Krebserkrankungen der Atmungsorgane, der Brustdrüse und der Prostata - ebenfalls mit steigender Inzidenz-, sowie der Gebärmutter und sonstiger Harn- und Geschlechtsorgane.

Aufgrund neuer Untersuchungen und wissenschaftlicher Anstrengungen stehen heute eine Vielzahl bewährter Methoden sowie moderne diagnostische Verfahren zur Verfügung, die bei gezieltem Einsatz ein breites Feld bösartiger Erkrankungen erfassen. Wir wollen deshalb in den nächsten Abschnitten die neuesten Untersuchungsmethoden vorstellen, die in der gegenwärtigen Literatur diskutiert werden.

Die Idee der Vorsorgeuntersuchungen schlechthin ist ebenso bestechend wie einfach. Es gilt, aus einem Kollektiv von Individuen diejenigen herauszufinden, die, ohne es zu wissen, bereits an einer Erkrankung oder deren Vorstadien leiden. Dies setzt die Existenz von Krankheiten mit einem entsprechenden Vor- und Frühstadium voraus. Die "Maximierung" des Krebsvorsorgeproblems könnte man deshalb folgendermaßen formulieren: Alle Krebsfälle werden in einem heilbaren Vorstadium durch eine einfache und sichere Methode erfaßt.

Die Forderung kann man - wie in den vorigen Kapiteln schon erwähnt - als Utopie bezeichnen. Da es keinen allgemeinen Krebstest gibt, wollen wir eine realistische Forderung an ein Berufskrebsüberwachungsmodell aufstellen:

Möglichst viele Krebsfälle in einem Stadium erkennen, in dem für die Mehrzahl eine echte Heilungschance besteht.

Es ist uns durchaus klar, daß auch dieses Ziel alles andere als einfach zu erreichen ist. Wir müssen dabei allerdings von der Gewohnheit abkommen, allein von dem Krebsproblem, der Krebserkrankung oder der Krebsbehandlung schlechthin zu sprechen, da hierdurch die spezielle Problematik der einzelnen Krebsformen und Krebslokalisationen verwischt wird. Solange es keinen universellen Krebstest gibt - etwa der Tuberkulinreaktion zur Feststellung der Infektion durch Tuberkulosebakterien vergleichbar - kommt nur ein organgezieltes Vorgehen für die Krebsvorsorge in Frage. Um dem Kosten-Nutzen Aspekt Rechnung zu tragen, bleiben die folgenden "großen" Lokalisationen übrig:

1. Beim Mann

- Verdauungstrakt
- Lunge
- Prostata
- sonstige Geschlechtsorgane

2. Bei der Frau

- Verdauungstrakt
- Lunge
- Brust
- Geschlechtsorgane

Bei einem Berufskrebsüberwachungsmodell hängt natürlich weiterhin viel davon ab, welche Krebslokalisationen im Rahmen weiterer Risikoanalysen gehäuft auftreten, so daß man hier gezielt Vorsorgeuntersuchungen einsetzen kann und muß.

Ein allgemeines Problem bei den Krebsvorsorgeuntersuchungen ist die Teilnehmerrate, die in der Bundesrepublik Deutschland sehr zu wünschen übrig läßt (Frauen rund 25%, Männer rund 12%). Solange die Bereitschaft in der Bevölkerung nicht vorhanden ist, Krebsvorsorgeuntersuchungen regelmäßig in Anspruch zu nehmen, läßt sich ein allgemeines Berufskrebsüberwachungsmodell politisch nicht durchsetzen. Es sei denn, man versucht, die Werktätigen auf andere Art und Weise von der Notwendigkeit

derartiger Untersuchungen zu überzeugen. Wir möchten aus diesem Grunde Herrn Dr. Jacobi, den Initiator der Darmkrebsfrüherkennungsstudie Mölln, zitieren (43).

"Die Möllner Aktion sollte nicht einmalig bleiben, sondern Anstoß zu weiteren Initiativen geben, um den Kreis der vorsorgebereiten Bevölkerung zu vergrößern. Denkbar sind publizistisch unterstützte, regional und zeitlich begrenzte Aktionen zu Früherkennungsmaßnahmen für bestimmte Organkrebse, wobei die besonders gefährdeten Personengruppen, d.h. z.B. bestimmte Alterklassen, noch intensiver als bisher angesprochen werden.

Ähnliche Aktionen könnten in Zusammenarbeit von Kliniken, niedergelassenen Ärzten, Krankenkassen, Gesundheitsämtern, Betriebsärzten, Gewerkschaften und Arbeitgebern durchgeführt werden. In den Betrieben sollte die Möglichkeit zu Früherkennungsmaßnahmen während der Arbeitszeit angeboten werden."

Die Forderung erscheint uns deshalb so sinnvoll, weil man im Rahmen von routinemäßigen Vorsorgeuntersuchungen innerhalb eines Betriebes die einmalige Chance hat, alle Werktätigen zu erfassen. Aufgrund der durchgeführten Risikoanalysen kann man für jeden aktuellen Werksangehörigen individuelle Krebsrisiken berechnen. Diese geben einen ersten Hinweis auf lokalisationspezifische Vorsorgeuntersuchungen. Weitere Anhaltspunkte ergeben sich aus den verschiedenen Anamnesen und Erhebungsbögen, nicht zuletzt aus dem Fragebogen zur Selbstkontrolle.

In den folgenden Abschnitten sollen nun die Möglichkeiten der Krebsfrüherkennung für die oben angeführten Krebslokalisationen angesprochen werden. Der Sinn dieser Aufzählungen ist darin zu sehen, daß wir eine Zusammenstellung von medizinischen Untersuchungen geben wollen, die die Kompetenzen der verschiedensten Facharzttrichtungen berühren.

Die Ausbildung eines Mediziners bringt es mit sich, daß er sich im Laufe seines Studiums spezialisieren muß, so daß er nur in begrenztem Umfang - der sich hauptsächlich auf sein Fachgebiet bezieht - über die modernen Vorsorgeuntersuchungen unterrichtet ist. Das bedeutet, daß nicht jeder Werksarzt ein Endoskopie-Spezialist ist, so daß er die Endoskopische Untersuchung in all ihren Variationen einsetzen könnte. Ebenso ist ein Urologe auf dem Gebiet der HNO-Krebsfrüherkennung überfor-

dert, so daß man konkrete Überlegungen für den sinnvollen und effektiven Einsatz von Vorsorgeuntersuchungen im Rahmen eines Berufskrebsüberwachungsmodells anstellen muß.

In diesem Sinne ist daher die kompakte Darstellung moderner Krebsfrüherkennungsmethoden in den folgenden Abschnitten zu verstehen.

7.5.1 Karzinome des Verdauungstraktes

Allgemein verfügt die moderne Röntgendiagnostik heute über hochleistungsfähige Bildverstärker-Fernsehsysteme sowie magnetische Bandspeicher-Aufzeichnungen und erlaubt durch Kinematographie und Schnellserien - Aufnahmetechniken einen optimalen funktionsdiagnostischen Untersuchungsgang (82). Sie wird durch den Einsatz der Pharmakoradiographie unterstützt (56). Die herkömmliche Darstellung des Magen-Darm-Traktes in Prallfüllung hat durch die Einführung des Doppelkontrast-Verfahrens eine entscheidende Erweiterung in der Aussage erfahren (27). Mit dieser Technik gelingt es, Läsionen von 1-2 cm Durchmesser exakt nachzuweisen.

Die Endoskopie des Magen-Darm-Kanals durch vollflexible, fiberoptische Geräte mit hoher Lichtqualität und optimalen Bedienungseigenschaften hat die Diagnostik insbesondere der malignen Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes entscheidend beeinflußt (12). Es ist heute möglich, bei besonderen Fragestellungen das gesamte Intestinum zu inspizieren. Hauptanwendungsgebiete der gastroenterologischen Endoskopie sind Ösophagus, Magen, Duodenum und der kolorektale Bereich. Die endoskopischen Geräte lassen zusätzlich eine gezielte Biopsie aus suspekten Organteilen und die damit mögliche histologische Analyse zu, so daß hierdurch die therapeutische Technik wesentlich erleichtert wird. Seit der Entwicklung der operativen Endoskopie können polypöse Läsionen bis zu einer Größe von 2 - 3 cm risikoarm werden (13). Da durch systematische Untersuchungen gezeigt werden konnte, daß Polypen potentielle Karzinomquellen sind (21), sind fokale Karzinome, die sich in solchen Gebilden entwickelt haben, einer Heilung ohne einen chirurgischen Eingriff zugänglich.

7.5.1.1 Kolon - Rektum

"Die gute anatomische Zugänglichkeit des Mastdarms bietet für eine frühzeitige Diagnosestellung günstige Voraussetzungen. Rund 2/3 aller Rektumkarzinome sind durch die rektale Untersuchung zu tasten. Höhere Regionen sind durch die endoskopische Untersuchung erreichbar und nur in wenigen Fällen wird die Diagnose durch den Kolon-Kontrasteinlauf, ergänzt durch die Doppelkontrastdarstellung, notwendig sein. Trotzdem sollte in jedem Fall die Röntgenuntersuchung des Dickdarms durchgeführt werden, um ein Zweitkarzinom auszuschließen.....

Vor Einleitung der operativen Therapie sollte eine Probeexcision zur histologischen Untersuchung für die Diagnosesicherung gewonnen werden.

Zur praeoperativen Vorbereitung gehört das intravenöse Pyelogramm und die Blasenspiegelung. Frauen sollten vaginal untersucht werden, um eventuelle Beziehungen des Tumors zu Nachbarorganen zu erkennen."²⁶⁾

Seit einiger Zeit werden in zunehmendem Maße Testverfahren auf okkultes Blut im Stuhl eingesetzt, deren Empfindlichkeit signifikant ist. Frühmorgen ²⁷⁾ berichtete 1975, daß der sogenannte Hämooccult-Test einfach zu handhaben und preiswert ist. Er erlaubt eine Selektion zur intensivierten Diagnostik.

Dieser Test wurde schon 1973 im Praxis-Kurier Nr. 47 unter der Überschrift "Kolon-Rektum-Tumoren früh erkennen: Neues Verfahren mit Teststreifen vereinfacht die Diagnose" vorgestellt:

"Der Test mit Haemooccult-Streifen (in Deutschland: Röhm Pharma/Darmstadt) ist einfach durchzuführen: Mit einem Hölzchen streicht der Patient eine kleine Stuhlprobe auf den mit Guajak-Harz getränkten Teststreifen, den er seinem Arzt zuleitet. Mit zwei bis drei Tropfen einer Indikatorlösung beträufelt, färbt er sich binnen 30 sec. blau, wenn im Stuhl Blut aus dem Verdauungstrakt ist. Eine positive Reaktion muß nicht unbedingt eine schwere Krankheit signalisieren, andererseits bluten aber alle ernsteren Alterationen im Gastrointestinaltrakt früher oder später."

(26) Vgl. Praxis der Krebsbehandlung in der Chirurgie
II. Das Rektumkarzinom, in: Fortschr. Med, 95. Jahrgang Nr. 16
(1977) S. 1101-1104

(27) Vgl. FRÜHMORGEN, P. et al.: Okkultes Blut im Stuhl. Vortrag Kurs für Praktische Gastroenterologie, Oktober 1975, Erlangen

Um die Symptomatik beim Dickdarm-Ca. darstellen zu können, wollen wir noch einmal auf die Darmkrebsfrüherkennungsstudie Mölln zurückgreifen (siehe oben). Bei einer Gesamtzahl von 4743 Personen wurden die folgenden Raten positiver Antworten auf die Frage nach den vier wichtigsten klinischen Symptomen des Dickdarmkarzinoms erhalten:

	positive Antworten in %
1. Abgang von Blut oder blutigem Schleim mit dem Stuhl	6,3
2. Wiederholt Wechsel zwischen Durchfall und Verstopfung	10,3
3. Wiederholt Schmerzen oder Druck im Unterbauch und in der Aftergegend	13,1
4. Auffällige Gewichtsabnahme	2,4

Die von medizinischer Seite her relevanten Risikogruppen für ein Dickdarmkarzinom wurden von RÖSCH (73) charakterisiert.

Risikogruppen für Dickdarm - Ca.
• Familiäre Adenomatosis coli • Colitis ulcerosa totalis • Colitis granulomatosa Crohn • Adenomatöser Kolontyp

Für das diagnostische Vorgehen ergeben sich somit aufgrund der weiter oben dargelegten Ausführungen die folgenden Möglichkeiten:

Diagnostik für Kolon-Rektum Tumoren

- Hämoccult-Test
- Rektale Palpation
- Rektoskopie (Endoskopische Untersuchung)
- Röntgenuntersuchung
- Pharmakoradiographie (Doppelkontrast-Verfahren)

7.5.1.2 Magen

"Während man früher der Ansicht war, daß das Frühkarzinom des Magens klinisch symptomlos verläuft, wissen wir heute, daß in über 90 Prozent Symptome, allerdings uncharakteristisch, vorliegen, die bei Persistenz eine gezielte Diagnostik veranlassen sollten."²⁷⁾

RÖSCH stellt in seinem Artikel deshalb auch die folgende Symptomatik für das Magenfrühkarzinom auf:

Symptomatik des Magenfrühkarzinoms	%
• Gewichtsverlust	65,9
• Uncharakteristischer Oberbauchschmerz	41,2
• Übelkeit	41,2
• Völlegefühl	36,3
• Nüchternschmerz	35,4
• Erbrechen	35,4
• Postprandialer Schmerz	32,4
• Anorexie	32,4
• Meläna, Hämatemesis	32,4
• Magenbrennen, Säurebrennen	20,6

²⁷⁾ Vgl. W. RÖSCH: Das Magenkarzinom; Bayerisches Ärzteblatt 5 (1977) S. 479-483

Da wir uns immer um die Frühdiagnose bemühen sollten, stellt RÖSCH zusätzlich einen Katalog von Risikopatienten auf, bei denen erfahrungsgemäß mit einem erhöhten Karzinomrisiko gerechnet werden muß:

Risikogruppen für Magenkarzinome *

- Patienten mit perniziöser Anämie
- Patienten mit Magenpolypen
- Patienten mit einer Riesenfaltengastritis (Morbus Ménétier)
- Patienten mit einem nach Billroth-II-operierten Magen, bei denen der Eingriff länger als 15 Jahre zurückliegt
- Patienten mit Acanthosis nigricans, Dermatomyositis
- Patienten mit Achlorhydrie (Chronisch atrophische Gastritis)

(*) nach W. RÖSCH, a.a. O., S. 480)

Die Frage nach der Frühdiagnostik des Magenkarzinoms wurde bereits 1969 von den Autoren SCHUSTER, HARTEL und LENZ beantwortet. Es handelt sich hierbei unserer Meinung nach allerdings um Maßnahmen, die im Rahmen eines Berufskrebsüberwachungsmodells nicht durchführbar erscheinen.

Frühdiagnostik des Magenkarzinoms *

- Genaue Anamnese mit Beachtung von Präkanzerosen
- Röntgenuntersuchung
- Sekretionsanalysen
- Stuhluntersuchung
- Gastroskopie mit Biopsie
- Zytodiagnostik
- Tetrazyklilmethode
- Autoradiographie
- Serumfermentdiagnostik
- Angiographie

(x) Aus: G. SCHUSTER, W. HARTEL, J. LENZ:
Diagnostik und chirurgische Behandlung des Magenkarzinoms in:
Ärztl. Mitt. Nr. 10, 66. Jahrgang (1969) S. 631-636

Alle diese Methoden haben sicherlich ihre Grenzen, im Einzelfall aber auch ihre Vorzüge. Es ist nur in Ausnahmefällen möglich, lediglich mit einer dieser Methoden eine Diagnose zu stellen. Vielmehr gilt es, anhand mehrerer Einzelbefunde zu einer Frühdiagnose zu kommen. In einem Berufskrebsüberwachungsmodell erscheint es uns sinnvoll, ein einfaches diagnostisches Verfahren einzusetzen, die Gastroskopie. SCHMID, BLAICH und SCHWARZKOPF berichten von 3250 Gastroskopien in einem unselektierten Kollektiv, bei denen 169 Magenkarzinome entdeckt wurden, davon waren 19 Frühkarzinome.²⁸⁾

"Da sich aufgrund der Erfahrungen beim Magenfrühkarzinom gezeigt hat, daß die Endoskopie dem Röntgenverfahren weit überlegen ist bei der Erkennung und morphologischen Verifizierung kleiner maligner Schleimhautveränderungen, sollte die Gastroskopie heute als primär-diagnostisches Verfahren eingesetzt werden, wenn klinisch ein Karzinomverdacht besteht. Dies gilt ebenso für den Patienten mit länger als 14 Tage anhaltenden, therapieresistenten Magenbeschwerden wie für den Patienten mit negativen Röntgenbefunden."²⁹⁾

Als zweite Möglichkeit bietet sich die Phormokoradiographie an (siehe oben), sowie die Zytodiagnostik. Die Endoskopie ermöglicht eine gezielte optimale Zellgewinnung durch Bürstenabstrich suspekter Areale. Die praktische Leistungsfähigkeit dieser gezielten Zytodiagnostik ist in den letzten Jahren standardisiert und technisch erweitert worden, so daß ihre Treffsicherheit in der Hand des Erfahrenen außerordentlich hoch ist.³⁰⁾

(28) Vgl. E. SCHMID, E. BLAICH, H. SCHWARZKOPF: Frühkarzinom und fortgeschrittenes Karzinom des Magens, in : diagnostik 4 (1970) S. 120-122

(29) Vgl. W. RÖSCH, a.a.O., S. 480

(30) Vgl. J.F. RIEMANN: Krebsdiagnostik und -früherkennung
Klinische Methoden in: Fortschr. Med. 95. Jahrgang (1977)
Nr. 8, S. 515-519

7.5.1.3 Ösophagus

Eine Symptomatik zur Früherkennung eines Ösophaguskarzinoms läßt sich kaum in der Literatur feststellen. Das liegt daran, daß dieses Leiden selten ein Symptom im Frühstadium macht. Auf der anderen Seite wird die Dysphagie als diagnostisches Leitsystem genannt, wobei der Erkrankte sich meistens jedoch an diesen Umstand gewöhnt und ihm keine weitere Beachtung schenkt.

"In der Regel vergehen viele Monate zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der Diagnosestellung; meist paßt sich der Patient in seinen Ernährungsgewohnheiten der zunehmenden Passagestörung sukzessive an, bis auch flüssige Kost nicht mehr passiert. Primär sind zwei Drittel aller diagnostizierten Ösophaguskarzinome inoperabel, weil das Tumorstadium zu weit fortgeschritten ist."³¹⁾

RÖSCH formuliert wiederum sogenannte Risikogruppen, bei denen erfahrungsgemäß ein Ösophaguskarzinom gehäuft beobachtet wird:

Risikogruppen beim Ösophaguskarzinom *

- Zustand nach Lungenverätzung
- Achalasie
- Sklerodermie, Dermatomyositis
- Plummer-Vinson-Syndrom, postcricoidale Membranen
- Barrett-Ösophagus
(Zylinderzellmetaplasie der Speiseröhre als Ausheilungsstadium einer Refluxösophagitis)
- Tylosis palmaris et plantaris
- Divertikel

Als Risikofaktoren werden weiterhin jahrelanger Alkohol- und Nikotinabus genannt, welche bei den meisten Patienten mit Speiseröhrenkrebs eruiert werden konnten. Als diagnostische Methoden zur Früherkennung des Ösophaguskarzinoms gibt RÖSCH ferner die folgenden Verfahren an:

(31) Vgl. W. RÖSCH: Das Ösophaguskarzinom, in: Bayerisches Ärzteblatt Nr. 5, (1977) S. 483-484

(X) nach W. RÖSCH, eben da, S. 483

Diagnostik beim Ösophaguskarzinom

- Röntgenuntersuchung der Speiseröhre
- Endoskopische Untersuchung
- Gewinnung von histologischem und zytologischem Material (mittels Endoskopie)

In einer Nachricht des Medical Tribune, Nr. 33, vom 17.8.1973 wird der Zytodiagnostik bei der Früherkennung enorme Bedeutung beigemessen: "Ösophagus-Ca: in 70% Früherkennung." Man stützt sich in diesem Artikel auf Massenuntersuchungen in der Provinz Honan (Nordchina), die 11564 Personen über 30 Jahre erfaßte, wobei 136 Ösophaguskarzinome entdeckt werden konnten, die zu 70,6% Frühfälle waren.

7.5.1.4 Pankreas

"Beim Pankreaskarzinom ist - bei der späten Symptomatik verständlich - die Findung von Risikogruppen problematisch. Es bestehen differentialdiagnostische Schwierigkeiten in der Abgrenzung der chronischen Pankreatitis vom Pankreaskarzinom. Deshalb lassen sich auch die Literaturangaben, nach denen in 5% das Karzinom auf dem Boden einer chronischen Entzündung entstanden ist, nicht verwerten."³²⁾

In einem Artikel "Das Pankreaskopfkarzinom: Diagnostik, chirurgische Indikation und Ergebnisse" berichten M. TREDE, K.-H. KERSTING und A. HOFFMEISTER in der Münchener Medizinischen Wochenschrift 119 im Jahre 1977 über Pankreaskopfkarzinomsymptome bei 89 Patienten, die uns allerdings als wenig charakteristisch erscheinen, wegen der Singularität jedoch Beachtung finden sollen:

(32) Vgl. W. RÖSCH: Früherkennung des Karzinoms im Gastrointestinaltrakt, in: diagnostik 9 (1976) S. 108-111

Pankreaskopfkarzinom - Symptome (bei 89 Patienten)		
	n	%
Gewichtsabnahme	89	100
Ikterus	59	68
Schmerzen	36	41
Übelkeit, Inappetenz	33	38
Leistungsknick	30	34
Erbrechen	12	14

Im weiteren werden im Rahmen der Diagnostik nach den konventionellen Röntgenverfahren die Sonographie und Computer-Tomographie deshalb vorgeschlagen, weil sie völlig harmlos sind.

RIEMANN (72) schlägt endoskopisch-radiologische Techniken in der Diagnostik vor. "Mit der retrograden Füllung von Ductus Choledochus und Ductus Wirsungianus ist es heute möglich geworden, auch das Karzinom der Bauchspeicheldrüse zu erfassen. Die Duodenoskopie mit transpapillärer Sondierung der Gänge und simultaner Kontrastmittel-Instillation besitzt in Ergänzung mit anderen Methoden große Aussagekraft. Ihr Stellenwert in der gastroenterologischen Tumordiagnostik ist unumstritten; erste Ergebnisse sind ermutigend."³³⁾

Wie weit man in der Pankreasdiagnostik gehen kann, zeigt die folgende Tabelle:

(33) Vgl. J.F. RIEMANN, a.a.O., S. 516

Spezielle präoperative Pankreasdiagnostik *

- Konventionelle Röntgenverfahren
Abdomenübersicht (seitlich!)
Thorax-Übersicht
Magen-Darm-Passagen
Hypotone Duodenographie
i.v. Cholangiographie (evtl. P.T.C.)
- Ultraschallschnitt mit Feinnadelbiopsie
- Computer-Tomographie
- E.R.C.P. mit Zytologie
- Angiographie
Selektive Arteriographie mit Spleno-Portographie
- Laparoskopie
- Blutchemische Untersuchung (CEA!)
- Funktionsanalyse exokrin u. endokrin

Die Autoren urteilen allerdings selbst, daß schon die Fülle der diagnostischen Methoden zeigt, daß keine zuverlässig die beiden Hauptprobleme zu lösen vermag, nämlich die Früherkennung und die Differentialdiagnose zwischen Karzinom und chronischer Pankreatitis.

7.5.2 Karzinome des Respirationstraktes

Da die häufigste Krebslokalisation beim männlichen Geschlecht, die Lunge, nicht in das Früherkennungsprogramm der gesetzlichen Krankenversicherung einbezogen ist - auch beim weiblichen Geschlecht gehört es zu den 10 häufigsten Lokalisationen - kommt dem Respirationstrakt eine besondere Bedeutung in einem Berufskrebsüberwachungsmodell zu.

Auch Tumoren und Praekanzerosen in den oberen Luftwegen sind frühzeitig aufgrund neuerer endoskopischer Techniken erkennbar. Eine 1975/76 an der Universitäts-Hals-Nasen-Ohrenklinik Erlangen durchgeführte kostenlose Vorsorgeuntersuchung (44) im Mund-, Rachen- und Kehlkopfbereich hat die

(*) Vgl. M. TREDE, K.-H. KERSTING, A. HOFFMEISTER: Das Pankreaskopfkarzinom - Diagnostik, chirurgische Indikation und Ergebnisse, in: Münch.med.Wschr. 119 (1977) Nr. 18, S. 617-622

Durchführbarkeit sowie den Nutzen einer solchen Untersuchung aufzeigt. In 0,3% der Untersuchten wurden maligne Tumoren, in 3% Präkanzerosen gefunden.

7.5.2.1 Obere Luftwege

"Das Karzinom der oberen Luftwege bis zur Trachea - insbesondere das Kehlkopf- und Stimmband-Karzinom - ist durch endoskopische Methoden ergiebiger und frühzeitiger diagnostizierbar geworden. Hierzu zählen vor allem die direkte Laryngoskopie einschließlich der Mikrotechnik, die Stoboskopie sowie die Hypopharyngoskopie (Kleinsasser, 1968)."³⁴⁾

7.5.2.1.1 Mundhöhle

Aufgrund einer durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft unterstützten Studie, die an der Universitäts-Hals-Nasen-Ohrenklinik in Erlangen 1976 durchgeführt wurde (87), konnten die folgenden Symptome und das nachstehende diagnostische Vorgehen bei Tumoren und Präkanzerosen des Mundhöhlenbereichs festgestellt werden:

Symptome bei Tumoren und Präkanzerosen im Mundhöhlenbereich

- Hyper- oder Hyposialie
- Dysästhesien
- Zungenbrennen
- Dysarthrie
- Kieferklemme
- Blutiger Auswurf
- Knotenbildung am Hals

(34) Vgl. J.F. RIEMANN, a.a.O., S. 517

Diagnostik bei Tumoren und Präkanzerosen des Mundhöhlenbereichs *

- Inspektion und Palpation
- Bakt.-mykol.-zytol. Abstriche
- Intravitalfärbung
- Probeexzision (Histologie)
- Differential-Blutbild und serologische Untersuchung

Im Rahmen dieser Studie wurden Patienten mit Präkanzerosen im Mundbereich regelmäßig in die Dermatologische Universitätsklinik überwiesen.

7.5.2.1.2 Nasenrachen

"Der Nasopharynx nimmt wegen seiner Lage und der dadurch bedingten Tatsache, daß er sich nur mit Spiegel oder Endoskop inspizieren läßt, eine Sonderstellung ein. Hier können sich Tumoren relativ weit ausdehnen, bevor sie subjektive Beschwerden verursachen oder objektiv erfaßt werden. Einige Symptome ergeben sich aus der Belüftungs- und Drainagefunktion des Nasenrachens." ³⁵⁾

Symptome bei Tumoren im Nasenrachen - Bereich

- Behinderte Nasenatmung
- (Einseitiger) Schnupfen
- Nasenbluten
- Übler Geruch
- Kopfschmerzen
- Schalleitungsschwerhörigkeit
- Knotenbildung am Hals

(*) Vgl. W. STEINER, G. KITTEL, M. WEIDENBECHER:
Krebsfrüherkennung im HNO-Bereich, in: diagnostik 4 (1976) S. 115-119
(35) Vgl. STEINER, KITTEL, WEIDENBECHER, a.a.O., S. 117

Aufgrund des modernen Lupenendoskops, welches eine vielseitig einzusetzende Winkeloptik mit hervorragenden Möglichkeiten der Ausleuchtung sozusagen "um die Ecke" ohne Narkoseaufwand zur Verfügung stellt, wurde die Früh- und Verlaufsdiagnostik der Nasenrachen-Tumoren günstiger.

Diagnostik bei Tumoren im Nasenrachen-Bereich

- Spiegeluntersuchung
- Endoskopie
- Probeexzision (Histologie)
- Röntgen, Tomographie
- Audiogramm

7.5.2.1.3 Kehlkopf

"Die stärkste Häufigkeitszunahme im HNO-Gebiet betrifft die Larynx- und Hypopharynxmalignome. Da der Kehlkopf auch das Stimmorgan beherbergt, rufen hier schon frühe Krebsstadien in der Regel Symptome, vor allem Heiserkeit, hervor. Nicht so charakteristisch sind Symptome, die sich unter dem Sammelbegriff "Schluckstörungen" zusammenfassen lassen. Sind Beschwerden wie Globusgefühl, Räusperzwang und Schluckbehinderung durch Tumorwachstum hervorgerufen, sind sie meist schon keine Frühsymptome mehr." 36)

Symptome bei Tumoren im Kehlkopfbereich

- | | |
|---------------------|----------------------|
| • Sprechbeschwerden | • Räusperzwang |
| • Heiserkeit | • Schluckbehinderung |
| • Schluckstörungen | |
| • Globusgefühl | |

(36) Vgl. W. STEINER, G. KITTEL, M. WEIDENBECHER, a.a.O., S. 117

Die Diagnosemöglichkeiten haben sich seit einiger Zeit durch die Entwicklung der Lupenendoskopie in Lokalanästhesie hervorragend gebessert. Außerdem wird die seit Jahren erfolgreiche Narkose-Mikrolaryngoskopie eingesetzt.

Diagnostik zur Früherkennung von Kehlkopfkrebs und Präkanzerosen^{*}

- Spiegeluntersuchung
Indirekte Laryngoskopie
Stroboskopie/Mikrostroboskopie
- Endoskopie
Lupenendoskopie in Lokalanästhesie
Mikroendoskopie in Allgemeinnarkose
(Intubation o. Injektionsbeatmung)
- Feindiagnostik
Intravitalfärbungen
Abstrich-Zytologie
Nadelbiopsie
Probeexzision
Probeexstirpation (Herdexzision)

Abschließend sei bemerkt, daß in der oben angeführten Studie über 3000 Endoskopien ausgeführt wurden, unter denen sich immerhin fast 10% behandlungsbedürftige Befunde befanden.

7.5.2.2 Lunge

"Das Bronchialkarzinom gehört in allen westlichen Industrieländern zu den häufigsten Neoplasien. In der Bundesrepublik sind 1974 schätzungsweise 24.000 Menschen an einem Bronchialkarzinom verstorben. Der Altersgipfel liegt zwischen dem 50. und 65. Lebensjahr. Die Geschlechtsverteilung zeigt ein Verhältnis ♂ : ♀ von 10:1 bis 7:1 mit ständiger Ver-

(*)Vgl. STEINER, KITTEL, WEIDENBECHER, a.a.O., S. 119

schlechterung zuungunsten der Frauen; im Obduktionsgut einer Großstadt im Ruhrgebiet lag es bei 3:1 (Päuser, 1976)."³⁷⁾

Soweit einige allgemeine - jedoch bestürzende Tatsachen aus der Bundesrepublik Deutschland. Auch in der Berufskrebsstudie war das Bronchialkarzinom die Hauptdomäne bei den Krebslokalisationen. Es ist allgemein anerkannt, daß das Bronchialkarzinom das Produkt inhalierter chemischer Kanzerogene darstellt. Aber auch die Atemluftverschmutzung durch Tabakrauch, durch Auto- und Industrieabgase, Asbest-, Asphalt-, Metall- und Kohlenstaub sowie radioaktive Substanzen sind als ätiologisch relevante Faktoren oder Kofaktoren anzusehen. Die Frage nach der Früherkennung des Bronchialkarzinoms ist deshalb schwerwiegend, da es keinerlei sicher erfaßbare Frühsymptome gibt. Erst im fortgeschrittenen Stadium gibt es Symptome, die den Menschen belasten und ihm somit ein Warnzeichen sein können.

Symptome beim Bronchialkarzinom *

Frühsymptome:

- Keinerlei sicher erfaßbare Symptome

Fortgeschrittenes Stadium

- Unspezifischer Husten
- Bronchitis (chronisch)
- Blutiger Auswurf
- Thoraxschmerz
- Fieberhafter Infekt
- Luftnot
- Gewichtsverlust
- Stärkere Schmerzen

(37) Vgl. H.D. SCHULTE, G. IRLICH: Das Bronchialkarzinom in: Deutsches Ärzteblatt, Heft 41 (1977), S. 2447-2451

(*) Vgl. SCHULTE, IRLICH, eben da, S. 2448

"Für die Früherkennung empfehlen sich konsequentere Röntgenreihenuntersuchungen (RRU) bei der Bevölkerung im gefährdeten Altersabschnitt mit Aufnahmen in zwei Ebenen und gleichzeitiger Sputumuntersuchung in halb- bis einjährigen Abständen oder regelmäßige Kontrollen in einer bronchologischen Untersuchungsstelle. Sicherlich ist das Problem auf diese Weise bei einer überwiegend präventiv uninteressierten Bevölkerung nicht endgültig lösbar. Die Tatsache jedoch, daß die durch die RRU frühzeitig entdeckten, noch symptomlosen Tumorträger eine signifikante bessere Prognose haben, rechtfertigt die Fortsetzung dieser Maßnahmen."³⁸⁾

Die von SCHULTE und IRLICH aufgestellte Diagnostik bei Verdacht auf Bronchialkarzinom sprengt bei weitem den Rahmen eines Berufskrebsüberwachungsmodells und wird an dieser Stelle auch nicht aufgeführt. Relevant erscheint uns jedoch die Forderung nach regelmäßigen Röntgenuntersuchungen, die in einem Betrieb aus organisatorischen Gründen einfach zu bewerkstelligen erscheint. Wir wollen allerdings noch einmal RIEMANN (72) zitieren, um die heutigen, modernen diagnostischen Verfahren zu skizzieren.

"Neben der einfachen Thoraxübersicht im dorsoventralen und seitlichen Strahlengang kommen bei verdächtigen Lungenbefunden die rotierende Durchleuchtung mit Zielaufnahmen und die Schichtuntersuchung zur Anwendung. Verlagerungen im Bronchialbaum, partielle oder komplette Stenosen sind bronchographisch gut zu erfassen (Schönleben, K., Wittrin, G., Krebs, C.:

Diagnostik und chirurgische Therapie des Bronchialkarzinoms. Münch. med.Wschr. 117, 293 (1975)). Die selektive Bronchialarterien-Angiographie deckt hypervaskularisierte Bezirke mit entsprechenden Tumorzzeichen auf. ... Standardmethode der Bronchialkarzinom-Diagnostik ist nach wie vor die starre Bronchoskopie (Huzly, 1976). Dies gilt vor allem für zentral gelegene Tumoren. Zunehmend wird auch mit vollflexiblen fiberoptischen Geräten endoskopiert (Huzly, 1976). Beide Methoden ermöglichen die makroskopische Suche und Beurteilung tumoröser Prozesse im einsehbaren Bereich, die durch gezielte Biopsie vervollständigt wer-

(38) Vgl. SCHULTE, IRLICH, a.a.O., S. 2449

den kann."

7.5.3 Das Prostatakarzinom

Allgemein ist das Prostatakarzinom nach dem Lungen- und Magenkarzinom das dritthäufigste Karzinom des Mannes. Die Altersverteilung zeigt, daß Erkrankungen vor dem 50. Lebensjahr äußerst selten sind. In einer Sammelstatistik von BALOGH und SZENDRÖI aus dem Jahre 1968 über 15770 Fälle ergab sich die folgende Altersverteilung.³⁹⁾

Altersgruppe	0-34	35-44	45-54	55-64	65-74	über 74	Gesamt
Zahl	21	26	262	1781	5584	8096	15 770
Prozent	0,13	0,16	1,66	11,29	35,13	51,24	100

"Typische Frühsymptome für diese Karzinomerkrankung fehlen leider. Wie bei der überwiegenden Mehrzahl anderer Krebsarten, verläuft das Anfangsstadium ohne bemerkbare Störungen. Die Miktionsbeschwerden, die durch ein Karzinomwachstum der Vorsteherdrüse hervorgerufen werden können, unterscheiden sich in keiner Weise von denen der gutartigen Adenomatose. Der einzige verwertbare Hinweis auf das Vorliegen einer Karzinomerkrankung ist in einigen Fällen die rasche Verschlechterung der Miktion, die gelegentlich von diskreten Anfangsbeschwerden bis zur Harnsperrre in einem halben Jahr ablaufen kann."⁴⁰⁾

Symptome des Prostatakarzinoms *	
Frühsymptome: keine	
Spätsymptome: uncharakteristisch	
• Miktionsbeschwerden	• Hämaturie
• Hämatospermie	• Ischiasschmerzen

(39) Aus: W. MAUERMAYER: Das Prostatakarzinom, Bayerisches Ärzteblatt 9 (1977), S. 819-822

(40) Vgl. W. MAUERMAYER, eben da, S. 819

(x) Vgl. P. FAUL: Die Vorsorgeuntersuchung beim Mann, in: Zeitschrift für Allgemeinmedizin, Heft 7 (1976) S. 365-369

Auch hier wird die Vorsorgebereitschaft der Männer allgemein beklagt, obwohl es gerade im Rahmen der Früherkennung eine einfache Methode gibt: die rektale Untersuchung. Diese nimmt unter allen diagnostischen Maßnahmen die erste und wichtigste Stelle ein. "Wie Berichte aus der US-Army gezeigt haben, konnte durch die Routineuntersuchung die Zahl der noch operablen Karzinome auf über 50% gesteigert werden."⁽⁴¹⁾

Ein suspekter Tastbefund zeigt allerdings nur die Möglichkeit eines Karzinomverdachtes auf, nicht mehr und nicht weniger. Häufig findet man mit Hilfe der Biopsie kein Karzinom, sondern nur eine chronische Prostatitis.

Deshalb sollte man zur Diagnosestellung weitere Untersuchungsmaßnahmen einsetzen, damit der Diagnosefehler vermindert werden kann.

Diagnose des Prostatakarzinoms *
• Rektale Untersuchung • Histologischer Befund durch Stanzbiopsie Transurethrale Resektion Retropubische Biopsie • Zytologischer Befund durch Transrektale Saug-bzw. Feinnadelbiopsie

(41) Vgl. P. FAUL; eben da O., S. 365

(*) Aus P. FAUL, a.a.O., S. 366

7.5.4 Das Mammakarzinom

Die Vorsorgemaßnahmen bezüglich des Mammakarzinoms sind glücklicherweise im Vorsorgeprogramm der gesetzlichen Krankenversicherung fest verankert. Die diagnostischen Maßnahmen sind immer weiter perfektioniert worden, nicht zuletzt aufgrund der günstigen Inspektions- und Palpationsmöglichkeiten. Hinzu kommt die Mammographie, die schon 1964 in einem Artikel von W.D. BECKER und K. MOORTHI hoch eingeschätzt wurde und heute als Standardverfahren zur Diagnose eines Mammakarzinoms eingesetzt wird.

"Bei der Früherkennung von Tumoren der weiblichen Brustdrüse hat seit einigen Jahren neben der Anamnese, der Inspektion, der Palpation und der Laboratoriumsdiagnostik die Röntgenweichteilaufnahme der Mamma (so genannte Mammographie) eine zunehmende allgemeine und praktische Bedeutung erlangt, deren diagnostischer Sicherheitswert, insbesondere hinsichtlich der Abgrenzung gutartiger Tumoren von den Mammakarzinomen von vielen, auf diesem Gebiet erfahrenen Autoren hoch veranschlagt wird."⁽⁴²⁾

Die Symptome bzw. Warnzeichen haben wir dem Ärzteblatt Rheinland-Pfalz von 1969 entnommen:⁽⁴³⁾

Symptome beim Mammakarzinom

- Knotenbildung oder Verhärtung der Brust
- Eingezogene Brustwarze
- Absonderungen aus einer Brustwarze
- Hautveränderungen, z.B. entzündliche oder ekzematöse Erscheinungen
- Tastbare Verhärtung in der Achselhöhle
- Zyklusunabhängige Schmerzen in der Brust

(42) Vgl. W.D. BECKER, K. MOORTHI: Die Mammographie und ihre Grenzen in der Früherkennung des Mammakarzinoms in: Ärztl. Mitt. 31-22, 61. Jahrgang (1969) S. 1705-1712

(43) Vgl. Vorsorgeuntersuchungen zur Früherkennung des Genital- und des Mamma-Carcinoms bei der Frau, Ärzteblatt Rheinland-Pfalz,

Diese Warnzeichen sollte jede Frau einmal im Monat an sich selbst nachsuchen. Wenn sie irgendeines dieser Warnzeichen beobachtet, sollte sie unverzüglich den Arzt aufsuchen. Dieser hat dann mit Hilfe der Inspektion, der Palpation und eventuell der Mammographie dem Krebsverdacht nachzugehen.

Diagnostik beim Mammakarzinom *

- Inspektion
 - Größendifferenz beider Brüste
 - Einziehung der Mamille
 - Einziehung oder Verwachsung der Haut, der Brustdrüse mit dem subkutanen Gewebe oder dem Drüsenkörper
 - Asymmetrisches Verhalten der Brüste beim Hochheben der Arme
 - Perimamilläre ekzemähnliche Hautveränderungen
 - Apfelsinenhaut
 - Ulcerationen (bei fortgeschrittenem Mamma-Ca)
- Palpation
 - Prüfung der Hautverschieblichkeit und der Konsistenz des darunterliegenden tieferen Gewebes
 - Suche nach Resistenzen im Drüsenkörper durch bimanuelle Palpation
 - Austasten beider Axillae sowie beider Supra- und Intra-klavikulargruben nach Lymphknoten
 - Bei Angaben der Patientin über mamilläre Sekretion soll die Brust ausgestrichen werden.
- Mammographie

(*) Aus: Ärzteblatt Rheinland-Pfalz, a.a.O., S. 596

7.5.5 Genitalkarzinome

Von der Krebsfrüherkennung im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung werden - insbesondere bei der Frau - die Krebslokalisationen im Genitalbereich erfaßt, so daß wir hier nur eine kurze Zusammenstellung wiedergeben möchten.⁴⁴⁾

7.5.5.1 Genitalkarzinome bei der Frau

Symptome beim Vulvakarzinom
• Juckreiz • Leukoplakie • Kraurosis
Diagnostik
• Inspektion • Palpation • Sicherung durch Probeentnahme

Symptome beim Vaginakarzinom
• Sanguinolenter Fluor • Kontaktblutungen • Leukoplakie • Erythroplakie
Diagnostik
• Inspektion • Palpation • Sicherung durch Probeentnahme

(44) Die folgenden Tabellen bzw. Übersichten wurden entnommen

Beim Karzinom des Collum uteri sind in jüngeren Jahren die gleichen Symptome und die gleichen diagnostischen Maßnahmen zu verzeichnen. Im Postklimakterium ist die Lokalisation häufig im Cervikalkanal zu finden:

Symptome beim Collum uteri Carcinom
• Blutabgang aus dem Cervikalkanal • Blutiger Cervixschleim • Kontaktblutung
Diagnostik
• Sicherung durch fraktionierte Curettage

Symptome beim Corpus uteri Carcinom
• Postklimakterische Blutungen • Unregelmäßige praeklimakterische Blutungen • Blutiger Cervixschleim
Diagnostik
• Sicherung durch fraktionierte Curettage

Symptome beim Adnexe Carcinom
• Keine! Jeder Adnextumor bedarf klinischer Abklärung, eventuell Probepelaparotomie • Achtung! Ovarial-Carcinome kommen in jedem Alter vor auch schon bei Jugendlichen und Kindern

Zusammenfassend wollen wir noch einmal die Hauptsymptome zusammenfassen, die sich oftmals überschneiden und der Früherkennung der Karzinome im Genitalbereich dienen sollen. Auch an dieser Stelle sei wiederum darauf hingewiesen, daß der Werksarzt immer wieder zur Selbstbeobachtung anhalten sollte. Jede Frau sollte unverzüglich einen Arzt aufsuchen, wenn sie eines der folgenden Warnzeichen bemerkt.

1. Blutungen zwischen den normalen Regeln
2. Unregelmäßige klimakterische Blutungen
3. Postklimakterische Blutungen
4. Blutungen beim Verkehr
5. Blutungen bei der Defäkation
6. Ungewohnter, blutig-bräunlicher Ausfluß
7. Im Senium: Hautveränderungen im Vulvabereich und Juckreiz, Ulcerationen oder Knotenbildung.

Im Rahmen eines Berufskrebsüberwachungsmodells erscheinen die folgenden diagnostischen Methoden als realistisch.

1. Anamnese
2. Äußere Untersuchung
 - Inspektion
 - Palpation
3. Innere Spiegeluntersuchung
4. Entnahme eines Abstriches

7.5.5.2 Genitalkarzinome beim Mann

"Jährlich erkranken in der Bundesrepublik Deutschland etwa 1000 bis 2000 vorwiegend junge Männer an einem Hodentumor, der in 95% der Fälle maligne ist. Das Maximum der Erkrankung liegt zu Beginn des 3. Lebensjahrzehnts. Hodentumore machen 7% der malignen Tumoren des männlichen Urogenitaltraktes aus. Obwohl sie nur 0,64% aller Krebstodesfälle verursachen, sind sie bei Männern zwischen dem 20. und 35. Lebensjahr der häufigste maligne Tumor."⁴⁵⁾

(45) Vgl. G. STAHLER: Vorsorgeuntersuchung zur Früherkennung von Hodentumoren, in: Zeitschrift für Allgemeinmedizin, Heft 7 (1976), S. 370-372

Leitsymptome ist die schmerzlose Schwellung. Häufig geht ein Schweregefühl vom betroffenen Hoden aus, dem meist vom Kranken keine besondere Aufmerksamkeit geschenkt wird. Er glaubt, gerade weil es meist den jüngeren Mann betrifft, nicht an eine ernsthafte Krankheit. Bei Nebenhodenentzündungen, die nur langsam abheilen, die nicht innerhalb von vier Wochen wieder vollständig zurückgehen, muß immer an einen Hodentumor gedacht werden. Auch Libidoverlust oder eine Anschwellung der Brustdrüsen können durch hormonaktive Hodentumoren verursacht sein.

Ebenso wie beim Mammakarzinom der Frau kann der Werksarzt die männlichen Werksangehörigen zur Selbstvorsorge anhalten. Dies geschieht am einfachsten durch eine gezielte Aufklärung:⁴⁶⁾

1. Information über die Möglichkeit des Auftretens von bösartigen Hodentumoren besonders bei jungen Männern.
2. Kurze anatomische Aufklärung über die Organe des Hodensackes.
3. Jede verdächtige Hodenschwellung muß unverzüglich ärztlich untersucht werden. Besonders verdächtig sind schmerzlose Schwellungen.
4. Notwendigkeit der wöchentlichen Selbstuntersuchung:
Abtasten des Hodens, Nebenhodens und Samenstranges im Vergleich zur Gegenseite.
5. Gute Heilungschancen bei frühzeitiger Erfassung von bösartigen Hodentumoren.

"Es besteht kein Zweifel daran, daß der Vorsorgeuntersuchung zur Früherkennung von Hodentumoren ein ebenso wichtiger Rang zukommt wie den Vorsorgeuntersuchungen zur Früherkennung von Genitalkarzinomen bei der Frau und vom Prostatakarzinom beim älteren Mann."⁴⁷⁾

(46) Vgl. G. STAEHLER, a.a.O., S. 372

(47) Vgl. G. STAEHLER, a.a.O., S. 372

"Das Peniskarzinom tritt überwiegend nach dem 50. Lebensjahr auf. In den seltenen Fällen von Penistumoren in jüngeren Lebensjahren handelt es sich hauptsächlich um Sarkome. Die Maskierung des Tumors durch eine Phimose bedingt nicht zuletzt eine Verschleppungszeit von einem Jahr und mehr in über 65 Prozent der Fälle. Die nicht oder schlecht heilende Erosion an der Glans oder am Präputium und jede Balanitis im Alter sind Leitsymptome. Die Behandlung richtet sich nach dem Stadium des Tumors, insbesondere nach dem biopsisch abzuklärenden metastatischen Befall bestimmter oberflächlicher inguinaler Lymphknoten. Die Prognose des rechtzeitig erkannten und adäquat behandelten Peniskarzinoms ist gut."⁴⁸⁾

Allgemein steht das Peniskarzinom in der Häufigkeitsverteilung bösartiger urologischer Tumoren an letzter Stelle. Wir möchten jedoch der Vollständigkeit halber Symptome und Diagnosemöglichkeiten aufführen.

Frühsymptomatik beim Peniskarzinom
• Chronische Balanitis • Schwellungen oder schlecht heilende Wunden • Schmerzen bei Erektion und Koitus • Nicht mehr zurückstreifbare Vorhaut

Achtet man gewissenhaft auf diese Frühsymptome - vor allem nach dem 50. Lebensjahr - so kann eine Diagnose schon visuell gestellt werden. Die zahlreichen Variationen des klinischen Bildes erfordern allerdings eine histologische Abklärung.

Jedoch erscheint es uns in diesem Fall recht einfach, individuelle Präventivmaßnahmen vorzunehmen. Hier finden sich Parallelen zum Hodentumor bei jüngeren Altersgruppen, wo die "Skrotalbeobachtung" einen wichtigen Bestandteil der persönlichen Gesundheitsvorsorge darstellt.

(48) Vgl. P. BRÜHL: Das Peniskarzinom in:

Deutsches Ärzteblatt, Heft 19 (1978), S. 1129-1136

Diese muß der Einzelne bei sich selbst durchführen, wenn er gesund bleiben will. Wenn das Präputium zurückgezogen werden kann, sind Genitalhygiene und damit Prävention und auch Frühdiagnose des Peniskarzinoms möglich.

7.5.6 Blasenkarzinom

Das Blasenkarzinom trat in der Berufskrebsstudie unverhältnismäßig häufig auf - es wurden mehr als doppelt so viele Blasenkarzinomfälle beobachtet, wie nach der Verteilung in der Bevölkerung bei Alterskorrektur erwartet.⁴⁹⁾ Dies liegt darin begründet, daß es sich zum größten Teil um solche ehemaligen Werksangehörigen handelt, die in der Farbenproduktion tätig waren, d.h. hauptsächlich der Stoffgruppe 13 (Aromatische Amine) exponiert waren. Für diese Stoffgruppe gibt es bereits eine Liste kanzerogener Einzelstoffe, die vor allem als Ursache des Blasenkrebses angesehen werden.

Eine diskrete Frühsymptomatik ist auch beim Blasenkarzinom leider nicht gegeben. Als einziger Hinweis ist die intermittierende Hämaturie anzusehen, die in 70 - 90 Prozent der Fälle zu beobachten ist. Hinzu kommt in 30-40 Prozent der Fälle die Dysurie, während Schmerzen leider oft das letzte Symptom sind.⁵⁰⁾

Symptomatik beim Blasenkarzinom
• Hämaturie • Dysurie • Schmerzen

Zur Diagnostik gehören nach HALAMA (32) die folgenden Methoden:

(49) Vgl. HORBACH, L., LOSKANT, H., GUGGENMOOS-HOLZMANN, I., DUHME, C., a.a.O., S. 131

(50) Vgl. HALAMA, J.: Das Blasen-Karzinom, Ärztl. Mitt. 50 (1966)

Diagnostik beim Blasenkarzinom

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Zystoskopie• Probeexzision• Palpation• intravenöses oder retrogrades Pyelogramm• einfache oder Doppelkontrastuntersuchung |
|---|

Abschließend sei nochmals darauf hingewiesen, besonders bei unter Risiko stehenden Personen - d.h. solchen Werksangehörigen die den bekannten kanzerogenen chemischen Stoffen exponiert sind - immer auf die Hämaturie als erstes Frühsymptom zu achten.

7.5.7 Hauttumore

"Die Hautkrebse werden mit Recht infolge der Möglichkeit der Früherfassung, Früherkennung und Frühbehandlung, der geringen Rezidiv- und Metastasierungsneigung, der Strahlensensibilität und der damit verbundenen guten Ansprechbarkeit auf die chirurgische und radiologische Therapie, zu den am wenigsten bösartigen Geschwülsten gezählt."⁵¹⁾

Wie wir schon im Abschnitt zur Selbstkontrolle dargestellt haben, ist besonders auf Veränderungen von Muttermalen, Pigmentflecken, Warzen usw. zu achten, die wiederum jedes Individuum frühzeitig an sich selbst beobachten kann. Leider mißt man diesen Symptomen all zu wenig Bedeutung bei, so daß die Verschleppungszeit ein wesentlicher Aspekt bei der Malignisierung darstellt. Erst wenn die Selbstbehandlung (z.B. Ätzen, Abschneiden, Stacheln etc.) keinen Erfolg zeigt, wenn sogar Rezidive oder Metastasen auftreten, geht der Patient zum Arzt.

Die Frühsymptome sind gerade beim Hauttumor leicht zu erkennen:

Frühsymptomatik bei Hauttumoren

- Wachstum oder Auftreten eines Muttermals oder einer Warze
- Pigmentierung oder Fleckenbildung
- Ulzeration
- Blutung
- Entzündung
- Sekretion
- Krusten- und Schuppenbildung
- Schwellung
- Begleitung von Schmerzen oder Juckreiz

(51) Vgl. W. SINNER: Zur Klinik und Diagnostik der malignen Melanome, in *Oncologica* 17 (1964) S. 135-158

Die Frühdiagnose beim Hauttumor ist ebenfalls relativ einfach zu stellen, wenn man visuell die oben beschriebenen Symptome beachtet. SINNER (83) gibt in einer Definition noch genauere Veränderungen an: "Anfänglich ist die Oberfläche meist glatt, gelegentlich mit feinsten grauen geweihartigen Linien durchzogen oder mit schwarzen Randstreifen versehen. Später wird sie jedoch höckerig, uneben, verrukös. In einer späteren Phase ulzeriert sie, bildet krustenartige Beläge, wobei es nicht so selten auf Grund kleiner Traumen zu Blutungen und Sekretion und wegen Entzündung zu Schwellung, Juckreiz und Schmerzen kommen kann."⁵²⁾

(51) Vgl. W. SINNER, a.a.O., S. 137

7.6 Grenzen und Möglichkeiten eines Berufskrebsüberwachungsmodells

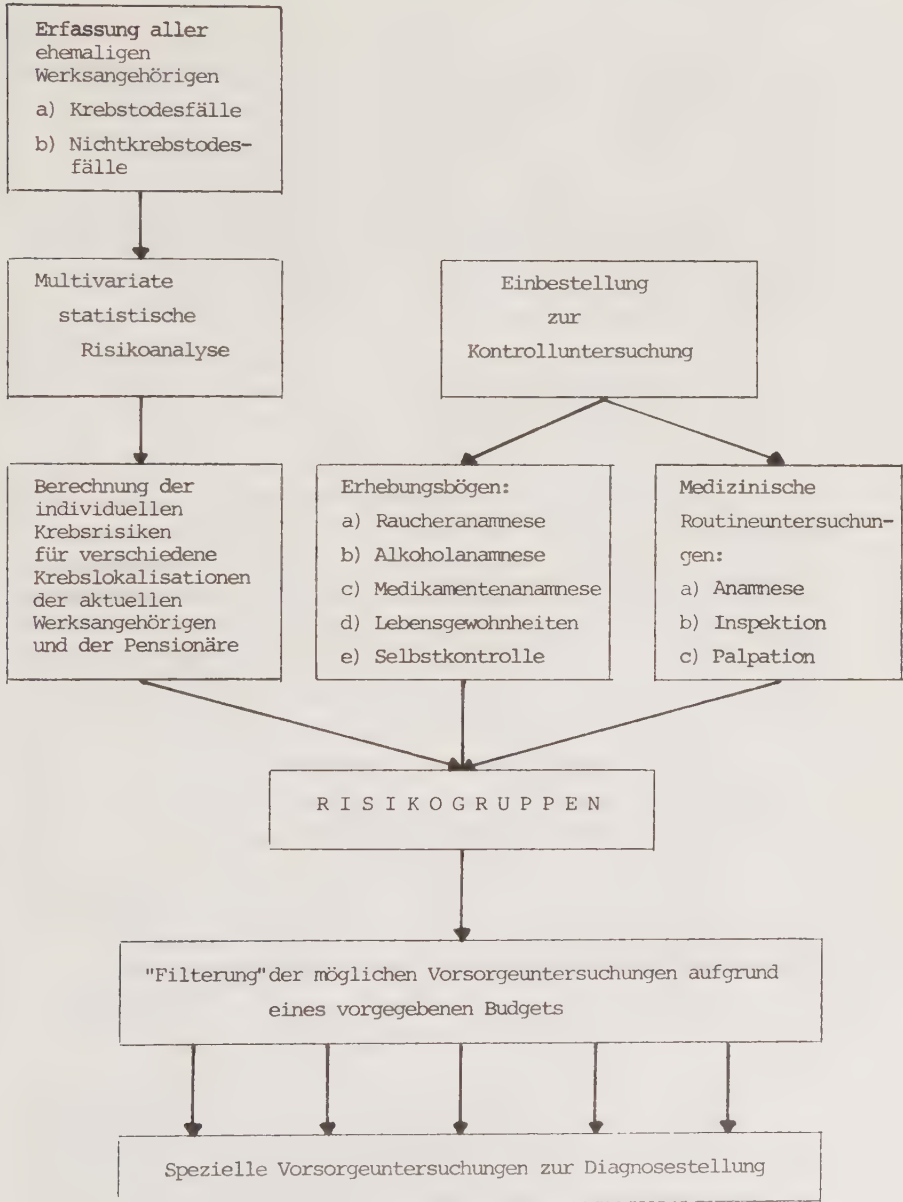
Das in den vorangegangenen Abschnitten dargestellte diagnostische Spektrum stellt zweifellos ein Maximalprogramm dar, dessen Einsatz in einem Berufskrebsüberwachungsprogramm aus Kostengründen nicht realisierbar ist. Sicher, die Forderung nach der Früherkennung eines Karzinoms ist von medizinischer Seite her berechtigt, da nur in diesem Fall eine gute Heilungschance besteht.

Wir haben jedoch gesehen, daß in vielen Fällen Frühkarzinome keine bzw. nur äußerst schwache Symptome zeigen. Ein Überwachungsmodell hat deshalb zur Aufgabe, dem Mediziner Hinweise auf möglichen Karzinomverdacht und für die häufigen Krebslokalisationen eine Zusammenstellung von Risikogruppen zu geben, die nachgewiesenermaßen eine erhöhte Neigung zur Karzinomentwicklung haben. Dann kann der Werksarzt gezielt - anfangen mit der gründlichen Anamnese, Inspektion und Palpation - diesem Verdacht nachgehen und regelmäßig untersuchen. Die regelmäßige Kontrolle von derartigen Risikogruppen in der Belegschaft rechtfertigt den Einsatz diagnostischer Verfahren, da sozusagen eine Vorauswahl getroffen wird, die dem Werksarzt die Suche erleichtert bzw. ihn auf die Fährte führt.

Die Grenzen eines Berufskrebsüberwachungsmodells liegen auf der Hand und werden durch den Kosten - Nutzen - Aspekt beschrieben. Es ist leider unmöglich, jeden Krebs in einem Frühstadium zu erfassen, da einmal in fast allen Fällen die Symptome fehlen und auf der anderen Seite die erforderlichen Untersuchungen von einer werksärztlichen Abteilung praktisch nicht in dem Maße durchgeführt werden können, wie es bei einer 100 prozentigen Trefferquote nötig wäre. Wie der Name "Berufskrebsüberwachungsmodell" auf der anderen Seite allerdings auch sagt, geht es uns in erster Linie um berufsbedingte Krebserkrankungen. Diese zu erkennen ist ein Anliegen dieser Arbeit, d.h. wir müßten exakter sagen: wir möchten dem Werksarzt mit Hilfe statistischer Verfahren ein Instrumentarium bereitstellen, dessen er sich bedienen kann, um möglichst frühzeitig berufsbedingte Risikogruppen aufzudecken, die dann gezielt untersucht werden können.

Die Möglichkeit eines Berufskrebsüberwachungsmodells liegen in der Anwendung moderner statistischer Auswertungsverfahren, die dem Werksarzt

Übersicht 10: VORSCHLAG FÜR EIN BERUFSKREBSÜBERWACHUNGSMODELL



objektiv Hinweise für eine mögliche Krebsgefährdung aufzeigen. Die weiteren Möglichkeiten liegen auf der subjektiven Seite, die man mit Hilfe von regelmäßigen Kontrolluntersuchungen nutzen sollte. Einerseits muß der Werksangehörige sich selbst einschätzen, beobachten und persönliche Angaben über seine Lebensgewohnheiten machen. Andererseits wird er vom Werksarzt mittels Inspektion, Palpation und Anamnese regelmäßig untersucht, so daß die Ermittlung von Risikogruppen (siehe Übersicht 10) quasi auf drei Beinen steht:

- a) Risikoanalyse
- b) Erhebungsbögen
- c) Medizinische Untersuchungen

Alle drei Ergebnisse fließen in die Ermittlung von Risikogruppen ein, die der Werksarzt letztendlich vorzunehmen hat. Aufgrund der vorliegenden Befunde bestimmt er die Risikogruppe und damit das weitere Vorgehen, d.h. die einzusetzenden Vorsorgeuntersuchungen, um auf einen Verdacht hin eine sichere Diagnose stellen zu können.

Hier stößt er dann an die Grenzen eines Überwachungsmodells:

- " 1. Krebsvorsorgeuntersuchungen sind nur organgezielt möglich.
- 2. Aus methodischen Gründen sind Vorsorgeuntersuchungen nur für eine Minderheit aller Krebsformen anwendbar.
- 3. Institutionalisierung und Beseitigung formaler Hindernisse reichen für sich allein nicht aus, eine umfassende und homogene Beteiligung zu erwirken.
- 4. Die persönliche Aufforderung wird von der Bevölkerung gewünscht.
- 5. Die Vorsorgeuntersuchungen verlangen standardisierte Verfahren. Sie zwingen den einzelnen Arzt zu einem bestimmten Vorgehen, engen seine Entscheidungsfreiheit grundsätzlich ein, garantieren andererseits ein Minimalprogramm.
- 6. Eine Basisdokumentation liefert Informationen über die Relation zwischen Aufwand und Nutzen. Damit besteht ein prinzipieller Vorteil gegenüber der kurativen Medizin.

7. Die Voraussetzungen für eine laufende Überprüfung der Methodik, Anwendung und Ergiebigkeit sind gegeben und müssen genutzt werden.
8. Beim Mann sollten sich die Bemühungen auf den Lungenkrebs konzentrieren. Die institutionalisierte regelmäßige Röntgenkontrolle hat ihren Wert vielfach bewiesen.
9. Eine nüchterne Kosten - Nutzen - Analyse ergibt einen hohen Aufwand für einen relativ bescheidenen Erfolg. Beim Krebs, einer so erschreckend oft unheilbaren Krankheit, muß jedoch jeder Einzelerfolg diskutiert werden, was zu einer Verbesserung der Bilanz führt."⁵³⁾

Krebsvorsorgeuntersuchungen sind unbedingt zu befürworten, solange sie risikolos durchgeführt werden können. Inwieweit sie in einem Berufskrebsüberwachungsmodell eingesetzt werden können, soll in den nächsten Abschnitten erläutert werden. Wir stützen uns dabei auf den Kosten - Nutzen - Aspekt, d.h. wir beziehen solche Krebslokalisationen in das Überwachungsmodell ein, die relativ häufig auftreten und somit - quasi in "Massenvorsorgeuntersuchungen" - auch relativ häufig entdeckt werden können, so daß von der Bevölkerung ein dementsprechend hoher Anteil an Krebserkrankungen möglichst frühzeitig erkannt wird. Hinzu kommt, daß die Untersuchungsmethoden kostengünstig und nicht sehr zeitaufwendig sein sollten. Gleichzeitig wollen wir die bisher dargestellten medizinischen Risikofaktoren noch einmal zusammenfassen und die Ergebnisse der Berufskrebsstudie zur Ermittlung von Risikogruppen anführen.

7.6.1 Magenkarzinom

Patienten mit perniziöser Anämie, chronisch atrophischer Gastritis, M. Ménétrier und schlecht heilenden Ulcera ventriculi sind von medi-

(53) Vgl. G.NEUMANN: Krebsvorsorgeuntersuchungen: Wunsch und Wirklichkeit, Med. Welt 22, Hef 25, (1971), S. 1033-1036

zinischer Seite in den Kreis der Gefährdeten einzubeziehen. Polypen sind von ihrer biologischen Wertigkeit her oftmals nicht eindeutig zu bestimmen. Sie können hamlos sein, werden aber heute als Indikatorveränderungen mit erhöhter Neigung des Magens zur Krebsentwicklung eingestuft.⁵⁴⁾ Magenoperierte Patienten, insbesondere 10-15 Jahre nach Billroth II-Resektionen, entwickeln gehäuft Stumpfkärsinome.⁵⁵⁾

Aufgrund der Risikoanalysen, die im Rahmen der Berufskrebsstudie durchgeführt wurden, zeigt die Exposition gegenüber den folgenden chemischen Stoffgruppen ein erhöhtes Magenkrebsrisiko an:

- | | |
|----------------|--|
| 1. Stoffgruppe | 24: Kohlenstoffgruppe |
| 2. " | 19: Alkaloide |
| 3. " | 28: Kupfer-, Platin-, Titan- und Zinkgruppe |
| 4. " | 8: Dreiwertige Sauerstofffunktionen/
Einbasische Carbonsäuren |
| 5. " | 12: Aromatische Verbindungen mit einwertigen
Funktionen außer Aminen, Azoverbindungen
und Hydrazinen |
| 6. " | 30: Eisengruppe |

Als relevante Vorsorgeuntersuchungen nennt RÖSCH (74) die Gastroskopie, wobei mittels Diathermieschlinge Gewebe aus Magenwand bzw. aus Polypen entnommen werden und/oder die Röntgenuntersuchung im Doppelkontrastverfahren.

7.6.2 Dickdarmkarzinom

Bei der Anamnese sollte der Werksarzt die Werksangehörigen nach einer familiären Adenomatose befragen, denn diese stellt einen "high-risk factor" dar, ebenso sind solche Menschen gefährdet, die an einem über 10 jährigen Persistieren einer Colitis ulcerosa leiden. Für nachgewiesene Polypen gilt ein Vorgehen wie beim Magen: Ektomie und regelmäßige Nachkontrolle.

(54) Vgl. BÖTTICHER, R. BÜNTE, H., HERMANEK, P., RÖSCH, W.:

Magenpolypen. Dtsch.med.Wschr. 100 (1975) S. 167-169

(55) Vgl. STALSBERG, H., TAKSDAL, S.: Stomach Cancer following gastric surgery for benign conditions. Lancet 2 (1971) S. 1175-1183

Bei der beruflichen Exposition sind folgende Risikofaktoren als gefährdet anzusehen (siehe BKS):

- | | |
|----------------|---|
| 1. Stoffgruppe | 1: Kohlenwasserstoffe |
| 2. " | 11: Verbindungen mit drei und mehr
Funktionen im Molekül |
| 3. " | 19: Alkaloide |
| 4. " | 9: Einfache Tetrasubstitutionsprodukte des
Methans |
| 5. " | 28: Kupfer-, Zink-, Titangruppe
Gruppe der seltenen Erden,
Gruppe der Platinmetalle |

Hinzu kommt, daß eine einseitige, sitzende Tätigkeit im Beruf (in der Berufskrebsstudie: "Stoffgruppe" 36) kanzerogen wirken kann (siehe auch: HUSEMANN, NEUBAUER, DUHME (41)).

Im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen ist an dieser Stelle als einfache, völlig risikolose Methode der Haemocult-Test zu nennen, wobei die ZFA eine Treffsicherheit von 90% anführt. Bemängelt wird dabei gleichzeitig die mangelnde Beteiligung der Bevölkerung an den kostenlosen Vorsorgeuntersuchungen.⁵⁶⁾

RIEMANN (72) nennt zusätzlich die rektale Palpation und gegebenenfalls die Rektoskopie, mit Hilfe derer rund 70% aller Darmkrebsfälle diagnostiziert werden können.

7.6.3 Bronchialkarzinom

Wie schon in vielen Studien nachgewiesen, fördert ein langjähriger, starker Nikotinabsus die Entwicklung eines Bronchialkarzinoms. Weitere Indikatoren sind chronisch-destruierende Bronchitiden, tuberkulöse Narben und blutiger Auswurf.

Die berufliche Exposition gegenüber den unten angegebenen Stoffgruppen zeigt aufgrund der durchgeführten Risikoanalysen der Berufskrebsstudie

(56) Vgl. Kongreßbericht: Darmkrebs im Test-Griff
Zeitschrift für Allgemeinmedizin (ZFA), Heft 34 (1977)
S. 2178-2179

ein erhöhtes Risiko an:

- | | |
|----------------|--|
| 1. Stoffgruppe | 24: Kohlenstoffgruppe |
| 2. " | 11: Verbindungen mit drei und mehr Funktionen
im Molekül |
| 3. " | 19: Alkaloide |
| 4. " | 13: Aromatische Amine |
| 5. " | 1: Kohlenwasserstoffe |
| 6. " | 9: Einfache Tetrasubstitutionsprodukte des
Methans |
| 7. " | 12: Aromatische Verbindungen mit einwertigen
Funktionen außer Aminen, Azoverbindungen
und Hydrazinen |
| 8. " | 22: Gruppe der Chalkogene |

"Sowohl aus England als auch aus der DDR liegen Berichte darüber vor, daß das Lungenkarzinom durch systematisch wiederholte Röntgenuntersuchungen in einem symptomlosen Zustand entdeckt werden kann ... Unter wirtschaftlich vertretbaren Voraussetzungen läßt sich eine Vorsorge auf Lungenkrebs nicht individuell, sondern nur institutionell, realisieren. Beim Kollumkarzinom, Zytologie eingeschlossen, können pro Arztstunde maximal 4 Fälle untersucht werden; beim Lungenkrebs sind es, inklusive Doppelauswertung und Vergleich mit früheren Aufnahmen, mindestens 150 Fälle pro Arztstunde. Die Voraussetzungen sind also von der Technik her relativ günstig. Das symptomlose periphere Karzinom mit echten Heilungschancen findet sich bei systematischen Untersuchungen wesentlich häufiger als nach den Berichten aus der Bundesrepublik anzunehmen. Es besteht kein Anlaß, die Zuverlässigkeit der Angaben aus England und der DDR zu bezweifeln".⁵⁷⁾

Auch andere Autoren empfehlen die Röntgenreihenuntersuchung als wirksame Prophylaxe gegen den Krebs der Atmungsorgane (siehe RIEMANN (72), ECKERT et al. (18)). Es soll an dieser Stelle auf das Kostenproblem hingewiesen werden, da ein Röntgengerät das bisher kostenintensivste Instrumentarium im Rahmen unseres vorgestellten Berufskrebsüberwachungs-

(57) Vgl. G. NEUMANN, a.a.O., S. 1036

modells ist. Eine Investition dieser Art sollte jedoch bei einem größeren Betrieb für eine werksärztliche Abteilung möglich sein, da sie laufend benutzt werden kann und zur Überwachung der Belegschaft dringend erforderlich ist.

7.6.4 Prostatakarzinom

Ausschlaggebend ist für diese Krebslokalisation weniger die Häufigkeit oder die Altersverteilung der gefährdeten Patienten, sondern vielmehr das denkbar einfache Untersuchungsverfahren - nämlich die rektale Palpation. Zudem lassen sich gleichzeitig andere pathologische Zustände erfassen, hauptsächlich das Dickdarmkarzinom. Das bedeutet, daß Vorsorgeuntersuchungen auf beide Krebslokalisationen gleichzeitig erfolgen können, auch wenn vielleicht nur für eine ein Krebsverdacht vorliegt.

Aufgrund der in der Berufskrebsstudie durchgeführten Risikoanalysen ergibt sich die nachstehende Rangfolge der Stoffgruppen als Risikofaktoren für Prostatakrebs:

- | | |
|----------------|---|
| 1. Stoffgruppe | 24: Kohlenstoffgruppe |
| 2. " | 11: Verbindungen mit drei und mehr Funktionen
im Molekül |
| 3. " | 13: Aromatische Amine |
| 4. " | 9: Tetrasubstitutionsprodukte des Methans |
| 5. " | 12: Aromatische Verbindungen |
| 6. " | 7: Dreiwertige Stickstofffunktionen |

7.6.5 Geschlechtsspezifische Karzinome der Frau

Sowohl die Vorsorgeuntersuchungen auf Mamma- als auch auf Kollumkarzinom sind gesetzlich verankert, daher auch am weitesten ausgebaut und am besten begründbar. Hier hat der Werksarzt die Pflicht, die weiblichen Werksangehörigen immer wieder auf eine regelmäßige Kontrolluntersuchung beim Gynäkologen hinzuweisen, gegebenenfalls die Frauen zu überweisen und sich den Befund zusenden zu lassen, um diesen an den entsprechenden Unterlagen über andere Anamnesen hinzuzufügen.

Hiermit wollen wir diesen Abschnitt abschließen, denn wie oben schon erwähnt, sind aus methodischen und aus Kostengründen Vorsorgeuntersuchungen nur für eine Minderheit aller Krebsformen anwendbar. Es bleibt allerdings zu bemerken, daß bei einem etwaigen gehäuften Auftreten einer anderen als den bisher aufgeführten Krebslokalisationen in einem Betrieb geeignete Vorsorgeuntersuchungen anzuwenden sind.

Hinzu kommt der Kosten - Nutzen - Aspekt, der im folgenden Abschnitt andiskutiert werden soll. Wie in der Übersicht 10 dargestellt, hat das Budget, welches für ein Berufskrebsüberwachungsmodell eingesetzt wird, zwangsläufig eine Filterwirkung zur Folge, in dem es nur eine gewisse Auswahl und Anzahl von möglichen Vorsorgeuntersuchungen erlaubt.

7.7 Diskussionen des Kosten-Nutzen-Aspektes

Die Frage, welche Vorsorgeuntersuchungen zu welchem Zeitpunkt und in welcher Anzahl zum Einsatz kommen sollen, werden wir nicht beantworten. Dazu bedarf es noch eingehender Diskussionen in entsprechenden Expertengremien, da eine Vielzahl von Problemen, die mit dem Kosten-Nutzen-Aspekt eines Berufskrebsüberwachungsmodells verknüpft sind, noch nicht gelöst ist. Einen wichtigen Beitrag müssen hierzu Gespräche zwischen Medizinern und Ökonomen liefern, um die Kosten-Nutzen-Analyse in den Griff zu bekommen. Am schwierigsten erscheint uns in diesem Zusammenhang die Frage nach der Wirksamkeit oder Treffsicherheit von einzelnen Krebsvorsorgeuntersuchungen, die natürlich lokalisationspezifisch unterschiedlich sind.

Man muß diesbezüglich folgende Forderungen an die einzusetzenden Vorsorgemaßnahmen stellen, damit sie im Rahmen eines Berufskrebsüberwachungsmodells überhaupt praktisch vertretbar sind:

1. Spezifität: geringe Rate falsch positiver Werte,
2. Sensitivität: geringe Rate falsch negativer Werte,
3. Praktikabilität: leichte, einfache und hinreichend schnelle Durchführung mit reproduzierbaren Ergebnissen und
4. Kosteneffizienz: vertretbare Kosten für die Einzeluntersuchungen.

Diese vier Punkte müßten in einem Modell quantitativ umgesetzt werden, um den Kosten-Nutzen-Aspekt meßbar zu machen. Wir haben im Laufe unseres Literaturstudiums einige Angaben gefunden, die die Spezifität und Sensitivität spezieller Untersuchungsmethoden widerspiegeln. Diese Diskussionen müssen jedoch noch vertieft werden, damit man realistische Zahlen bzw. Wahrscheinlichkeiten in ein entsprechendes Modell einsetzen kann. In der Übersicht 11 sind deshalb zu verschiedenen Krebslokalisationen die relevanten Vorsorgeuntersuchungen und zugehörigen "Wirksamkeitsgrade" nebst Literaturquelle angegeben. Sie stellen quasi erste Anhaltspunkte für derartige Überlegungen dar.

Andererseits fanden wir in etlichen Arbeiten vage quantifizierte Angaben über die Treffsicherheit von Karzinomfrüherkennungsmaßnahmen, wie z.B.

bei W. GREUL (30): "Bei einigen Organen (Lunge, Pleura, Magen) liegt die Trefferquote bei 90% und darüber..." oder bei F.D. DALLENBACH und R. BAUZ (11): "Geübte Pathologen können bis zu 97% ... entdecken". Oder aber es fehlte jeglicher Hinweis auf einen zahlenmäßigen Wirksamkeitsgrad. Dies liegt z.Tl. daran, daß man sich in der Fachwelt noch nicht darüber einig ist, welche Diagnosemethode nun besser ist (z.B. bei der Frühdiagnose des Mammakarzinoms oder siehe Hackethal-Diskussion).

Wir möchten nochmals darauf hinweisen, daß es bis heute keinen allgemeinen Krebstest gibt, und es scheint, daß die Wissenschaftler inzwischen auch von der Suche nach einem derartigen Tumortest abgekommen sind. Man konzentriert sich stattdessen auf die Labordiagnose und Frühdiagnose von lokalisationsmäßig unterschiedlichen Einzel Tumoren, und zwar folgerichtig zunächst auf solche bösartigen Erkrankungen, die bei früher Diagnose eine bessere Prognose für die Lebenserwartung des betroffenen Patienten haben als bei ihrer Diagnose im Stadium der klinischen Symptomatik.

Für ein Entscheidungsmodell im Gesundheitswesen sind quantifizierte Angaben über lokalisationspezifische Vorsorgeuntersuchungen unerlässlich, damit verschiedene Alternativen meßbar bzw. entscheidungsmäßig vergleichbar sind. Einerseits würde die Treffsicherheit oder der Wirksamkeitsgrad solcher Maßnahmen den Nutzen wiedergeben, andererseits benötigt man jedoch eine kostenmäßige Bewertung für das Modell, um quasi einen "Nettosozialnutzen" im Sinne von TRIFON und GAFNI (93) in das Entscheidungsmodell einbringen zu können.

An dieser Stelle sind wir nun an einem wichtigen Punkt in der Kosten-Nutzen-Diskussion angelangt. In der internationalen Literatur besteht noch keine Einigkeit darüber, wie man den Nutzen von derartigen Entscheidungsmodellen im Gesundheitswesen messen soll. Hierzu einige Beispiele:

- a) Durch die Verlängerung des Lebens,
gemessen in Kosten pro Lebensjahr;
- b) durch ein gerettetes Leben,
gemessen in Kosten pro gerettetem Leben (KgL);

Übersicht 11: Krebsvorsorgeuntersuchungen mit in der Literatur angegebenem "Wirksamkeitsgrad"

Krebslokali- sation	Früherkennungs- methode	Wirksamkeits- grad	Literatur- quelle
Darm	a) Haemocult- test	90%	ZFA (48)
	b) Rektale Palpation u. Rektoskopie	70%	Riemann (72)
Atemwege,	a) Röntgenrei- henunter- suchungen		Riemann (72)
Lunge	b) Röntgendurch- leuchtung + Tomographie+ Bronchoskopie+ Mediastinos- kopie	} Zusammen 72% 34%	Eckert Hamann (18) Höhn Schultes
Ösophagus	Zytodiagnostik +Röntgenuntersu- chung +endosk. zytol. Untersuchung	über 90%	Medical (59) Tribune
Pankreas	mehrmalige feine Nadelbiopsie	70 - 90%	E. Gisinger (29)
Zervix	Abstriche	fast 90%	Ärzteblatt Rheinl.-Pfalz (1)
Magen	a) Röntgenunter- suchung (Do- ppelkontrast- verfahren)	70 - 80%	W. Rösch (74)
	b) Zusätzlich Gastroskopie + gezielte Biopsie	fast 100%	"
Prostata	Rektale Palpation	bis 90%	W. MAUERMAYER (57)

- c) durch die Verhinderung einer möglichen Krebserkrankung, gemessen in Kosten für die Heilung (z.B. der Praecancerose);
- d) oder durch die Erhöhung der Lebensqualität gemessen in Kosten für höhere Lebensqualität

Das Ziel eines Berufskrebsüberwachungsmodells muß es sein, die individuellen Krebsrisiken durch gezielte Maßnahmen zu reduzieren. Insofern erscheint es uns sinnvoll, die Kosten-Nutzen-Problematik mit Hilfe des oben aufgeführten dritten Punkts zu umschreiben, indem man eine Verhinderung einer möglichen Krebserkrankung ins Auge faßt. Gemessen werden kann diese noch nicht quantifizierte Größe z.B. durch den erwarteten Nettosozialnutzen im Sinne von TRIFON und GAFNI und nicht durch eventuelle Heilungskosten, die man nicht direkt mit einem Berufskrebsüberwachungsmodell in Verbindung bringen sollte. Die Heilungskosten würden auch nicht unmittelbar von einem Betrieb getragen werden müssen, sondern von den Krankenkassen. Wir möchten auch Abstand nehmen von anderen Überlegungen, die eine Minimierung des individuellen Risikos durch gesamtgesellschaftliche Kosten zu bewerten versuchen. "Gesundheit wiederherzustellen bzw. zu bewahren, ist ein originärer Handlungszweck, zu dessen Begründung keine anderen Zwecke (Produktion, Volkswirtschaft) herangezogen zu werden brauchen." 58)

Die Kostenseite in einem Berufskrebsüberwachungsmodell müßte mit den folgenden Teilkosten belastet werden:

- Kosten für Dokumentationspersonal
- Kosten für Risikoanalyse
- Kosten für Frage- und Erhebungsbögenaktionen
- Kosten für medizinische Routineuntersuchungen
- Kosten für verschiedene Vorsorgeuntersuchungen bei spezifischen Krebslokalisationen
- Kosten für "job rotation"

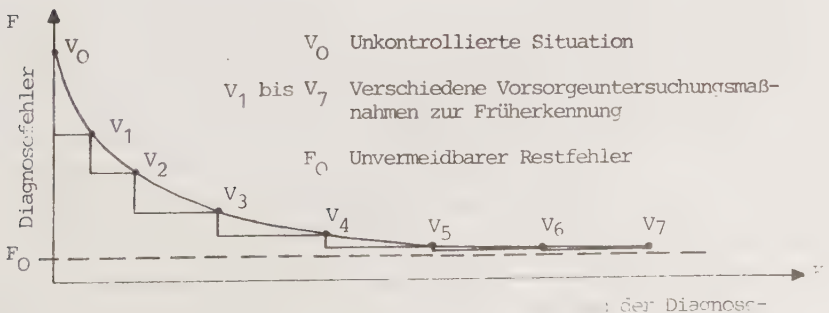
(58) Vgl. M. MEYER, a.a.O., S. 19

Bei einem Budget, welches als Filter in Übersicht 10 nach der Ermittlung von Risikogruppen für spezielle Vorsorgeuntersuchungen wirksam wird, sollten demnach nicht nur die an dieser Stelle alternativ oder sukzessiv einzusetzenden Diagnosemaßnahmen, sondern auch die vorgeschalteten Aktivitäten (Risikoanalyse etc.) und die Folgerungen (z.B. job rotation) berücksichtigt werden. Die Kosten für die Risikoanalyse und damit verbundenen Aktivitäten ließen sich wahrscheinlich relativ leicht in Abhängigkeit von der Belegschaftszahl berechnen, während die Kosten für die Krebsvorsorgeuntersuchungen von mehreren Faktoren abhängig sind:

- . von der Inzidenz der Krankheit
- . von dem Wirksamkeitsgrad (oder der Wahrscheinlichkeit für den Diagnose-Testfehler)
- . und von den Einzelkosten für den Test bzw. für diese spezielle Vorsorgeuntersuchung.

Zur Verringerung des Risikos, an einer bestimmten Krebslokalisierung zu erkranken, könnten wir daher in unserem Modell eine Ersatzgröße einführen, welche zum Risiko wieder in einem konsistenten Verhältnis steht, nämlich den Diagnosefehler. Eine Verminderung des Diagnosefehlers würde ein Vorsorgeprogramm wirksamer und damit Früherkennungsmaßnahmen effektiver machen und somit das Risiko für eine nicht entdeckte Krebserkrankung reduzieren. In abgewandelter Form könnte man deshalb auch die Gültigkeit der Risiko-Kosten-Funktion nach ROWE (76) bestätigen (Abb. 5).

Abb. 5: Zusammenhang zwischen dem Diagnosefehler und den Kosten der Diagnosefehlerreduzierung



Ein Problem ist an dieser Stelle jedoch in der Quantifizierung des Diagnosefehlers zu sehen, denn wie soll man den Diagnosefehler einer Vorsorgeuntersuchung zahlenmäßig angeben? Zur Beantwortung dieser Frage wollen wir wieder an den Beginn dieses Abschnittes erinnern, wo wir insgesamt vier Forderungen an einzusetzende Vorsorgemaßnahmen aufgestellt haben.

Diese Bedingungen werden von sogenannten "guten" screening-Tests verlangt, die zudem auf eine geeignete Krebslokalisation ausgerichtet sein müssen. Anhand der folgenden Vierfeldertafel kann man drei Validitätsmaße eines screening-Tests, nämlich die Sensitivität, die Spezifität und den prädiktiven Wert berechnen.

		Krankheit vorhanden:		Σ
		ja	nein	
Test- ergebnis:	pos.	a	b	a+b
	neg.	c	d	c+d
Σ		a+c	b+d	N=a+b+c+d

Übersicht 11: Vierfeldertafel zur Erklärung der Begriffe
Sensitivität, Spezifität und positive Korrektheit

Es gilt:

$$\text{Sensitivität} = a/(a+c)$$

$$\text{Spezifität} = d/(b+d)$$

$$\text{Prädiktiver Wert des positiven Tests} = a/(a+b) \\ (\text{positive Korrektheit})$$

Das bedeutet, daß man unter der Sensitivität eines screening-Tests den Anteil von Personen mit der Krankheit versteht, der vom Test entdeckt wird. Unter der Spezifität versteht man den Anteil der Personen ohne die Krankheit, der vom Test korrekterweise auch als negativ bezeichnet wird. Der prädiktive Wert des positiven Tests ist schließlich der Anteil der Personen mit richtig positivem Testergebnis an allen Personen mit positivem Testergebnis.

Von einem "guten" screening-Test sind daher alle drei Validitätsmaße als sehr hoch zu erwarten. Als Quantifizierung für den Diagnosefehler einer Vorsorgeuntersuchung schlagen wir deshalb die Angabe aller drei Validitätsmaße vor, da ein Wert allein noch keine Aussage über die Güte einer gewählten Untersuchung zuläßt.

Faßt man mehrere Untersuchungsmaßnahmen zu einer Gesamtvorsorge für eine Krebslokalisation zusammen, so ist es einleuchtend, daß hiermit der Diagnosefehler gesenkt werden kann. Gleichzeitig sollten die oben zitierten Validitätsmaße größer werden, so daß man aufgrund dieses Vorgehens eine Verbesserung quantifizieren könnte, die andererseits jedoch eine Erhöhung der Kosten verursachen würden. In einem Entscheidungsmodell müssen daher beide Seiten berücksichtigt werden, über die der Entscheidende letztlich zu bestimmen hat. Ist er gewillt, ein größeres Budget für entsprechende Vorsorgeuntersuchungen bereitzustellen, läßt sich der Diagnosefehler i.a. senken und die Sensitivität erhöhen, so daß die tatsächlich Erkrankten auch als solche erkannt werden. Diese Zusammenhänge sollen in dem folgenden Vorschlag für ein Entscheidungsmodell kurz angerissen werden.

7.8 Vorschlag für ein Entscheidungsmodell

Zum Schluß unserer Überlegungen möchten wir - aufgrund des im vorigen Abschnittes diskutierten Kosten-Nutzen-Aspektes - einen Vorschlag für ein Entscheidungsmodell skizzieren, welches die Filterung bzw. Auswahl von Krebsvorsorgeuntersuchungen bei einem vorgegebenen Budget zu klären versucht.

In Anlehnung an TRIFON und GAFNI handelt es sich hierbei um ein Modell, welches aufgrund verschiedener Entscheidungsstufen mit Hilfe der dynamischen Optimierung durchgeführt werden könnte. Anders als bei TRIFON und GAFNI müßte man aber ein mehrdimensionales Verfahren einsetzen, da die einzelnen Komponenten nach Krebslokalisationen zu trennen wären, so daß man zur Erreichung einer (fast) 100% sicheren Diagnosestellung ver-

schieden viele Entscheidungsstufen (nämlich Vorsorgeuntersuchungen) benötigt, die dementsprechend Kosten verursachen. (siehe Abb. 5).

Ausgangspunkt für das Modell wären die nach Übersicht 10 aufgrund von Risikoanalysen, medizinischen Untersuchungen und Fragebögen erhaltenen Risikogruppen, die nach Krebslokalisationen getrennt werden müßten. Für die Personen in den einzelnen Risikogruppen besteht ein mehr oder weniger großer Krebsverdacht, den es nun zu bestätigen oder abzulehnen gilt. Aufgrund eines vorgegebenen Budgets können nicht alle denkbaren Vorsorgeuntersuchungen durchgeführt werden, so daß man mit Hilfe eines Entscheidungsmodells eine Auswahl spezieller Vorsorgemaßnahmen treffen muß. Ein Outputkriterium könnte dabei die im vorigen Abschnitt diskutierte Reduzierung des Diagnosefehlers sein, wobei jedoch noch das Problem des quantitativen Zusammenhangs zwischen Kosten und Diagnosefehlerreduzierung zu erörtern wäre.

Ein Beispiel für die Verminderung des Diagnosefehlers bzw. für die Erhöhung der Diagnosesicherheit bilden die Vorsorgeuntersuchungen zur Erkennung des Magen-(Früh)-Karzinoms. Aus Übersicht 11 ist zu ersehen, daß man mit Hilfe der Röntgenuntersuchung im Doppelkontrastverfahren eine ca. 70 - 80% ige Sicherheit hat, das Karzinom zu entdecken. Diese wird durch zusätzliche Gastroskopie und gezielte Biopsie nach W. RÖSCH (74) auf fast 100% erhöht. Es bleibt allerdings zu klären, ob sich diese Untersuchungen in einem Berufskrebsüberwachungsmodell realisieren lassen.

In diesem Zusammenhang sei ein Zitat von dem eben erwähnten Autor gestattet: "Beim Karzinom des Verdauungstraktes sind wegen der anatomischen Gegebenheiten Vorsorgeuntersuchungen mit dem Finger oder Massenreihenuntersuchungen, wie sie in Japan zur Früherkennung des Magenkarzinoms durchgeführt wurden, nicht effizient oder aus Kostengründen nicht praktikabel."⁵⁹⁾

Die Zielrichtung weiterer Diskussionen über ein Berufskrebsüberwachungsmodell müßte deshalb in der Auswahl relevanter Vorsorgeuntersuchungen liegen, deren Wirksamkeitsgrade und Kostenquantifizierungen gleichzeitig

(59) Vgl. W. RÖSCH: Früherkennung des Karzinoms im Gastrointestinaltrakt, diagnostik 9 (1976) 108-111

abzuklären wären, so daß man diese Größen in ein Entscheidungsmodell à la TRIFON und GAFNI einsetzen könnte und die folgende Nutzenfunktion zu maximieren wäre:

$$Z = \sum_i \sum_{s_i} N_{s_i} \cdot \hat{F}(s_i, n_i)$$

Dabei gilt:

i : Index für die i -te Krebslokalisation

s_i : Index für eine homogene Risikogruppe
für die i -te Krebslokalisation

N_{s_i} : Anzahl der Personen in der Gruppe s_i

$\hat{F}(s_i, n_i)$: maximaler "Nettosozialnutzen" für die
Gruppe s_i bei insgesamt n_i Entscheidungs-
stufen (Vorsorgeuntersuchungen) zur
Frühentdeckung der i -ten Krebslokalisation.

Zur Quantifizierung des "Nettosozialnutzens" müßten allerdings - würde man den Ausführungen von TRIFON und GAFNI folgen - die folgenden Punkte geklärt werden:

- a) Welche Vorsorgeuntersuchungen wären in einem Berufskrebsüberwachungsmodell relevant?
- b) Wie hoch ist der Diagnosefehler bei diesen Untersuchungen?
- c) In welcher Reihenfolge wären die Untersuchungen einzusetzen, damit der Fehler reduziert werden würde?
- d) Welche Kosten sind mit den Vorsorgeuntersuchungen verbunden?

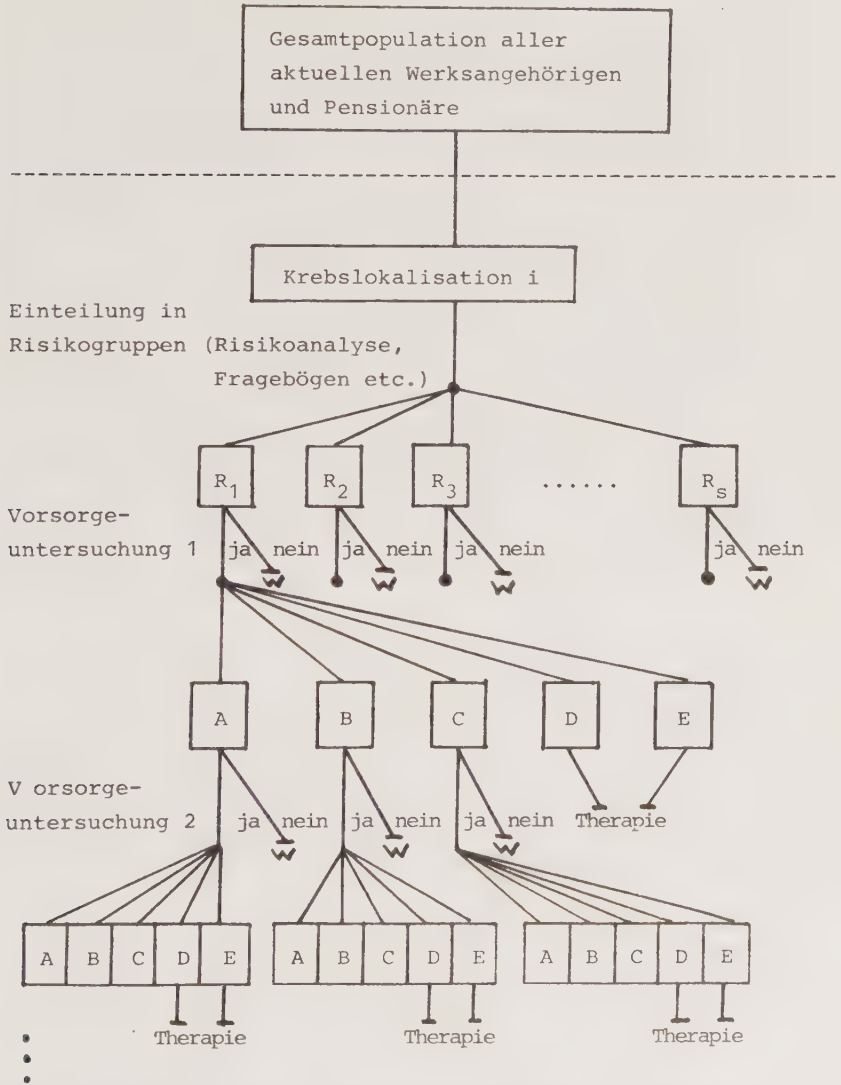
Können diese Größen quantifiziert werden, so wäre ein Vorgehen nach dem Entscheidungsbaumverfahren - ähnlich wie es TRIFON und GAFNI vorschlagen - denkbar. Wie oben schon erwähnt, müssen wir allerdings einen mehrdimensionalen Entscheidungsbaum wählen, da man für verschiedene Krebslokalisationen differenzierte Vorsorgeuntersuchungsschnitte (d.h. sukzessive Vorsorgemaßnahmen) betrachten muß. Ein allgemeiner Entscheidungsbaum für eine Krebslokalisation hat dann die folgende Form (Vgl. Übersicht 12).

Ausgehend von der Gesamtpopulation aller aktuellen Werksangehörigen und Pensionäre erhält man für eine festgelegte Krebslokalisation aufgrund der durchgeführten Risikoanalyse, Fragebogenaktionen und medizinischen Routineuntersuchungen eine Einteilung in Risikogruppen $R_1, R_2, \dots, R_5$. In der ersten Stufe des Entscheidungsbaumes wird jedes Individuum zu einer ersten Vorsorgeuntersuchung einbestellt. Nimmt es an dieser Untersuchung teil, wird es mit (noch festzulegenden) Wahrscheinlichkeiten den fünf Diagnosegruppen

- A : ohne Befund
- B : Vorkrebsverdacht
- C : Krebsverdacht
- D : Diagnose "Vorkrebs"
- E : Diagnose "Krebs"

zugeteilt. Andernfalls wird es erneut zu dieser Vorsorgeuntersuchung einbestellt, damit eine Überwachung eines jeden Werksangehörigen gewährleistet ist. Parallel hierzu müssen die Kosten für diese Vorsorgeuntersuchung bei allen Patienten kumuliert und gespeichert werden. Anschließend erfolgt eine Abklärung der Diagnosestellung durch eine zweite (eventuell andere) Vorsorgeuntersuchung für die betrachtete Krebslokalisation. Auch hier ergibt sich die gleiche Einteilung in die oben zitierten fünf Diagnosegruppen entsprechender Wahrscheinlichkeiten, falls das Individuum an dieser Vorsorgeuntersuchung teilnimmt. Die entstehenden Kosten sind des bisher aufgetretenen aufzuaddieren, so daß man insgesamt für alle durchgeführten

Übersicht 12: Entscheidungsbaum für ein Berufskrebsüberwachungsmodell
bei einer in Betracht gezogenen Krebslokalisierung



Gruppendefinitionen: A : ohne Befund
B : Vorkrebsverdacht
C : Krebsverdacht

D : Diagnose "Vorkrebs"
E : Diagnose "Krebs"

W : Wiedereinbestellung

Vorsorgeuntersuchungen, die im Rahmen eines Berufskrebsüberwachungsmodells eingesetzt werden sollen, die Gesamtkostenaufstellung vorliegen hat. Von weiteren Vorsorgemaßnahmen werden diejenigen Individuen ausgeschlossen, die in die Gruppe D (Vorkrebs) bzw. C (Krebs) eingeordnet wurden. Hier ist die sofortige Therapie angezeigt. Für das Modell sind in diesem Zusammenhang wiederum die Wahrscheinlichkeiten von Bedeutung, mit welchen Individuen aus den einzelnen vorherigen Gruppen (Risiko- bzw. Diagnosegruppen) diesen beiden Diagnosegruppen zugeteilt werden (d.h. es handelt sich hierbei um bedingte Wahrscheinlichkeiten). Die Kosten für die Therapie werden - wie oben schon einmal erwähnt - jedoch nicht mit in das Modell übernommen, da es sich um ein Überwachungs- und nicht um ein Heilungsmodell handelt. Aufgrund der kumulierten Gesamtkosten kann entschieden werden, bis zu welcher Stufe sukzessive Vorsorgemaßnahmen eingesetzt werden sollen, ohne den finanziellen Rahmen zu sprengen.

8. Ein Anwendungsbeispiel

Wir wollen uns in diesem Kapitel mit einem Anwendungsbeispiel beschäftigen, welches sich auf die Berufskrebsstudie bezieht. Dabei werden wir uns lediglich auf die multivariate statistische Risikoanalyse beschränken, d.h. auf die Ergebnisse, die im Rahmen der Berufskrebsstudie ermittelt bzw. berechnet worden sind. Dieses Vorgehen ist insofern sinnvoll, da wir realistische Zahlen und Daten verwenden können, die in den Tabellen 7 bis 13 aufgeführt sind. Es handelt sich dabei um die Koeffizienten der linearen Diskriminanzfunktion, deren Standardabweichungen und den durch Division dieser beiden Faktoren ermittelten standardisierten Koeffizienten, die wir in den durchgeführten Analysen von Krebs- und Nichtkrebstodesfällen erhalten haben (Vergleiche auch: Berufskrebsstudie, Anhang, Tabellen A 23.1.-A23.7)

Weiterhin werden wir die Expositionsdaten von nicht gestorbenen Krebsfällen verwenden, die der in der Berufskrebsstudie untersuchten Werkgruppe angehört haben, jedoch im Beobachtungszeitraum von 1950-1968 nicht verstorben sind.

Mit Hilfe der dokumentierten Expositionsdaten können wir die individuellen Krebsrisiken dieser Werksangehörigen berechnen und vergleichen, inwiefern ein ermitteltes Risiko mit dem tatsächlichen, diagnostizierten Krebsleiden übereinstimmt. Die Daten der noch nicht gestorbenen Krebsfälle wurden in den Risikoanalysen der Berufskrebsstudie nicht berücksichtigt, so daß man quasi die Realität simulieren könnte und einen Anhaltspunkt für die "Diagnosegüte" der Risikoanalysen hätte.

Tabelle 7:

Koeffizienten der linearen Diskriminanzfunktion b_i , deren Standardabweichungen s_{b_i} und standardisierte Risikokoeffizienten b_i^s für die Krebslokalisation

Magen

Stoffgruppen	Koeffizienten b_i	Standardabw. s_{b_i}	stand. Koeff. b_i^s
1	0.0152	0.0229	0.665
2	0.0055	0.0175	0.315
3	-0.0018	0.0156	-0.115
4	0.0149	0.0319	0.467
5	-0.0154	0.0198	-0.778
6	-0.0439	0.0148	-2.970
7	0.0117	0.0295	0.398
8	0.0535	0.0167	3.200
9	0.0070	0.0189	0.369
10	0.0307	0.0134	1.664
11	0.0357	0.0203	1.761
12	0.0496	0.0173	2.875
13	0.0134	0.0162	0.828
14	0.0071	0.0151	0.472
15	-0.0201	0.0194	-1.035
16	-0.0619	0.0190	-3.254
17	-0.0186	0.0237	-0.785
18	-0.0693	0.0178	-3.896
19	0.1167	0.0258	4.532
21	0.0060	0.0153	0.392
22	0.0083	0.0139	0.600
23	-0.0604	0.0145	-4.168
24	0.0632	0.0130	4.846
25	-0.0558	0.0196	-2.844
26	0.0295	0.0159	1.852
27	-0.0271	0.0136	-1.900
28	0.0560	0.0173	3.236
29	-0.0542	0.0177	-3.062
30	0.0360	0.0168	2.139
36	-0.0107	0.0053	-2.015
Koeffizient $a = -2.4609$			

Tabelle 8:

Koeffizienten der linearen Diskriminanzfunktion b_i , deren Standardabweichungen s_{b_i} und standardisierte Risikokoeffizienten b_i^S für die Krebslokalisation

Kolon, Fektum

Stoffgruppen	Koeffizienten b_i	Standardabw. s_{b_i}	stand. Koeff. b_i^S
1	0.1024	0.0313	3.276
2	-0.0514	0.0256	-2.008
3	-0.0218	0.0222	-0.982
4	0.0325	0.0441	0.737
5	-0.0095	0.0288	-0.330
6	0.0294	0.0233	1.260
7	0.0111	0.0416	0.267
8	0.0065	0.0235	0.276
9	0.0777	0.0282	2.756
10	-0.0074	0.0287	-0.260
11	0.0955	0.0294	3.249
12	0.0422	0.0249	1.690
13	-0.0163	0.0254	-0.643
14	0.0034	0.0227	0.152
15	-0.0184	0.0269	-0.683
16	-0.0003	0.0278	-0.010
17	-0.0706	0.0347	-2.031
18	-0.0549	0.0264	-2.076
19	0.1152	0.0334	3.002
21	-0.0377	0.0219	-1.722
22	0.0026	0.0209	0.123
23	-0.0339	0.0218	-1.556
24	-0.0065	0.0201	-0.321
25	-0.0255	0.0293	-0.974
26	0.0271	0.0254	1.060
27	0.0162	0.0205	0.790
28	0.0556	0.0280	1.957
29	-0.0060	0.0267	-0.220
30	-0.0340	0.0250	-1.357
31	0.0181	0.0073	2.434
Koeffizient $a = -3.5686$			

Tabelle 9:

Koeffizienten der linearen Diskriminanzfunktion b_i , deren Standardabweichungen s_{b_i} und standardisierte Risikokoeffizienten b_i^s für die Krebslokalisation

Leber

Stoffgruppen	Koeffizienten b_i	Standardabw. s_{b_i}	stand. Koeff. b_i^s
1	0.0929	0.0539	1.725
2	-0.0288	0.0410	-0.703
3	-0.0297	0.0364	-0.818
4	0.0562	0.0737	0.762
5	0.0007	0.0468	0.016
6	-0.0659	0.0386	-1.709
7	0.0252	0.0674	0.373
8	-0.0102	0.0405	-0.252
9	-0.0097	0.0479	-0.202
10	-0.0981	0.0474	-2.068
11	0.1760	0.0505	3.488
12	0.1052	0.0396	2.658
13	-0.0125	0.0417	-0.300
14	0.0509	0.0365	1.392
15	0.0370	0.0457	0.309
16	-0.1233	0.0458	-2.692
17	0.0555	0.0597	0.930
18	-0.0520	0.0426	-1.222
19	0.0767	0.0633	1.211
21	-0.1308	0.0367	-3.562
22	0.0129	0.0336	0.385
23	-0.0326	0.0353	-0.923
24	0.0627	0.0333	1.881
25	-0.1440	0.0480	-3.003
26	-0.0302	0.0427	-0.707
27	0.0119	0.0335	0.355
28	0.2103	0.0430	4.895
29	0.0752	0.0424	1.773
30	-0.0511	0.0405	-1.262
36	-0.0073	0.0116	-0.621
Koeffizient	$a = -4.7941$		

Tabelle 10:

Koeffizienten der linearen Diskriminanzfunktion b_i , deren Standardabweichungen s_{b_i} und standardisierte Risikokoeffizienten b_i^s für die Krebslokalisation

Ableitende Harnwerte

Stoffgruppen	Koeffizienten b_i	Standardabw. s_{b_i}	stand. Koeff. b_i^s
1	0.1010	0.0418	2.413
2	-0.1266	0.0320	-3.962
3	-0.0688	0.0278	-2.475
4	0.0465	0.0587	0.792
5	-0.0930	0.0356	-2.613
6	0.0008	0.0285	0.030
7	0.0476	0.0526	0.901
8	0.0524	0.0305	1.715
9	0.1331	0.0340	3.919
10	-0.1463	0.0352	-4.153
11	0.2136	0.0380	5.621
12	0.1746	0.0301	5.804
13	0.1029	0.0304	3.384
14	-0.0326	0.0278	-1.170
15	0.0661	0.0346	1.910
16	-0.1697	0.0337	-5.032
17	-0.0343	0.0445	-0.771
18	-0.0843	0.0334	-2.527
19	0.1136	0.0493	2.305
21	0.0399	0.0284	-1.403
22	0.0466	0.0262	-1.775
23	-0.0391	0.0274	-1.428
24	0.1558	0.0245	6.351
25	0.0137	0.0356	0.384
26	-0.116	0.0337	-3.457
27	0.0307	0.0264	1.164
28	0.0145	0.0326	0.446
29	-0.0173	0.0336	-0.520
30	-0.0341	0.0413	-1.115
36	-0.0136	0.0092	-1.483
Konstante $a = -1.4805$			

Tabelle 11:

Koeffizienten der linearen Diskriminanzfunktion b_i , deren Standardabweichungen s_{b_i} und standardisierte Risikokoeffizienten b_i^s für die Krebslokalisation

Lunge

Stoffgruppen	Koeffizienten b_i	Standardabw. s_{b_i}	stand. Koeff. b_i^s
1	0.0768	0.0199	3.869
2	-0.0041	0.0166	-0.246
3	-0.0021	0.0146	-0.141
4	-0.0108	0.0301	-0.358
5	-0.0250	0.0185	-1.348
6	-0.0173	0.0142	-1.215
7	0.0363	0.0285	1.274
8	0.0181	0.0163	1.111
9	0.0611	0.0177	3.459
10	-0.0029	0.0177	-0.163
11	0.0967	0.0180	5.366
12	0.0491	0.0160	3.071
13	0.0554	0.0141	3.927
14	-0.0459	0.0150	-3.065
15	0.0016	0.0188	0.083
16	-0.0594	0.0187	-3.172
17	-0.0505	0.0238	-2.123
18	-0.0839	0.0176	-4.770
19	0.1136	0.0246	4.614
21	-0.0059	0.0140	-0.418
22	0.0398	0.0136	2.934
23	-0.0494	0.0136	-3.632
24	0.0797	0.0123	6.453
25	-0.0367	0.0202	-1.815
26	0.0044	0.0158	0.276
27	-0.0389	0.0131	-2.977
28	0.0180	0.0180	1.003
29	-0.0445	0.0174	-2.554
30	-0.0253	0.0166	-1.530
36	-0.0047	0.0051	-0.929
Koeffizient $a = -2.5210$			

Tabelle 12:

Koeffizienten der linearen Diskriminanzfunktion b_i , deren Standardabweichungen s_{b_i} und standardisierte Risikokoeffizienten b_i^s für die Krebslokalisation

Prostata

Stoffgruppen	Koeffizienten b_i	Standardabw. s_{b_i}	stand. Koeff. b_i^s
1	-0.0163	0.0386	-0.423
2	-0.0060	0.0293	-0.203
3	-0.0097	0.0258	-0.275
4	-0.0434	0.0536	-0.810
5	0.0056	0.0321	0.175
6	-0.0281	0.0272	-1.032
7	0.1077	0.0468	2.299
8	-0.0138	0.0290	-0.476
9	0.1055	0.0324	3.255
10	-0.0618	0.0322	-1.919
11	0.1351	0.0338	3.998
12	0.0736	0.0277	2.652
13	0.1011	0.0284	3.561
14	-0.0549	0.0257	-2.133
15	0.0331	0.0320	1.034
16	-0.1388	0.0310	-4.474
17	-0.0225	0.0427	-0.526
18	-0.0731	0.0293	-2.498
19	-0.0694	0.0455	-1.525
21	0.0035	0.0257	0.136
22	0.0394	0.0240	1.643
23	-0.0204	0.0245	-0.832
24	0.1485	0.0223	6.662
25	-0.0564	0.0349	-1.613
26	0.0097	0.0295	0.330
27	-0.0836	0.0241	-3.466
28	0.0510	0.0311	1.641
29	0.0509	0.0301	1.639
30	0.0126	0.0277	0.456
36	-0.0004	0.0035	-0.042
Koeffizient $a = -4.0236$			

Tabelle 13:

Koeffizienten der linearen Diskriminanzfunktion b_i , deren Standardabweichungen s_{b_i} und standardisierte Diskriminanzkoeffizienten b_i^S für die Krebslokalisation

Lymphatische und blutbildende Organe

Stoffgruppen	Koeffizienten b_i	Standardabw. s_{b_i}	stand. Koeff. b_i^S
1	-0.0079	0.0537	-0.147
2	0.0232	0.0418	0.555
3	0.0671	0.0357	1.880
4	-0.0727	0.0752	-0.967
5	0.0037	0.0467	0.079
6	-0.0915	0.0387	-2.363
7	0.0264	0.0683	0.386
8	-0.0151	0.0397	-0.380
9	-0.0564	0.0486	-1.161
10	0.0335	0.0473	0.710
11	0.0159	0.0496	0.321
12	0.1013	0.0409	2.479
13	-0.0301	0.0417	-0.722
14	0.0010	0.0364	0.026
15	0.0612	0.0453	1.353
16	-0.0179	0.0454	-0.393
17	0.1478	0.0576	2.566
18	-0.1077	0.0428	-2.520
19	-0.0189	0.0644	-0.294
21	-0.0266	0.0365	-0.729
22	-0.0069	0.0338	-0.203
23	-0.0553	0.0353	-1.565
24	-0.0415	0.0335	-1.238
25	-0.1564	0.0485	-3.221
26	0.0687	0.0434	2.043
27	-0.0488	0.0344	-1.418
28	0.1312	0.0455	2.887
29	0.0742	0.0453	1.636
30	-0.0199	0.0407	-0.489
31	-0.0051	0.0116	-0.443

8.1 Datenerhebungen

In der untersuchten Werkgruppe wurden insgesamt 1468 Krebsfälle erfaßt, von denen 1403 im Zeitraum von 1950-1968 gestorben waren. Die restlichen, nicht gestorbenen 65 Werksangehörigen, deren Krebsmanifestation eindeutig diagnostiziert war, wurden in eben der gleichen Weise dokumentiert wie die gestorbenen Krebsfälle. Im Rahmen der multivariaten statistischen Risikoanalysen in der Berufskrebsstudie wurden jedoch nur Todesfälle (Krebs- bzw. Nichtkrebstodesfälle) in die Auswertungen einbezogen, so daß die oben zitierten 65 Krebsfälle unberücksichtigt geblieben sind.

Die Expositionsdaten dieser Krebsfälle werden wir deshalb dazu verwenden, um individuelle Krebsrisiken für die berücksichtigten Krebslokalisationen zu berechnen, und zwar für jedes Individuum. Der Rechengang läuft folgendermaßen ab. In den Tabellen 7-13 stehen jeweils in der zweiten Spalte die Koeffizienten der linearen Diskriminanzfunktion, die sich auf die berücksichtigten Stoffgruppen beziehen. Zusätzlich ist in der letzten Zeile der absolute Koeffizient a angegeben, so daß mit Hilfe des individuellen Expositionsvektors

$$X = (X_1, \dots, X_{30})$$

der Wert der linearen Diskriminanzfunktion

$$D = a + \sum_{i=1}^{30} b_i X_i$$

pro Individuum und pro Krebslokalisation berechnet werden kann. Anschließend wird mit der Transformation

$$P = 1 / (1 + e^{-D})$$

das individuelle Krebsrisiko ermittelt, und zwar jeweils für alle sieben Krebslokalisationen, die in der Berufskrebsstudie analysiert worden sind.

8.2 Auswertungsergebnisse

In der nachstehenden Tabelle 14 sind für alle 65 nicht gestorbenen Krebsfälle die diagnostizierte Krebslokalisation und jeweils sieben individuelle Krebsrisiken angegeben, die zu den aufgeführten Krebslokalisationen gehören.

Insgesamt ergibt sich aus den berechneten individuellen Krebsrisiken ein ähnliches Bild, wie es auch schon in der Berufskrebsstudie gezeigt wurde. Von den 65 Krebsfällen weisen 15 - also wiederum rund ein Viertel - Krebsrisiken auf, die im hohen Risikobereich liegen. Gleichzeitig ist zu bemerken, daß bei diesen Fällen nicht nur für eine Krebslokalisation ein hohes Risiko berechnet wird, sondern für mehrere. Auch dieses Ergebnis entspricht den Analysen der BKS, wo gezeigt wurde, daß sich einerseits Zusammenhänge von einzelnen Stoffgruppen mit mehreren Krebslokalisationen, andererseits zwischen einzelnen Krebslokalisationen und mehreren Stoffgruppen finden lassen.

Im einzelnen handelt es sich um die in Tabelle 15 aufgeführten Fälle, wobei zu den Fallnummern die diagnostizierte Krebslokalisation, das hierfür berechnete Krebsrisiko (wenn möglich) und das maximale Krebsrisiko angegeben sind. Für einige der diagnostizierten Krebslokalisationen ist aufgrund der in der Berufskrebsstudie durchgeführten Risikoanalysen keine Berechnung des individuellen Krebsrisikos möglich, da diese Lokalisationen wegen der zu geringen Fallzahl nicht berücksichtigt wurden. Wir haben deshalb für sieben weitere Krebslokalisationen ebenfalls multivariate statistische Risikoanalysen durchgeführt, deren Ergebnisse jedoch gerade wegen der kleinen Fallzahl von Krebstodesfällen - nicht in dem Maße interpretierbar sind, wie dies für die Berufskrebsstudie gilt. Der Vollständigkeit halber wollen wir sie in den Tabellen 16 - 22 anführen.

Tabelle 14: Individuelle Krebsrisiken der (am 31.12.1968) noch lebenden Krebsfälle der in der Berufskrebsstudie untersuchten Werkgruppe für die angegebenen Krebslokalisationen (ICD- Positionen)

Fall-Nr.	Diagnost. Krebslokalisation	Individuelles Krebsrisiko für die Krebslokalisation							Ableitende Harnwege (188, 189)
		Kolon, Rektum (153, 154)	Leber (155)	Lunge (162)	Magen (151)	Lymph.u. blutb. Organe (200-209)	Prostata (185)		
1	Gehirn	0.0285	0.0086	0.0800	0.0713	0.0148	0.0226	0.0088	
2	Haut	0.0472	0.0113	0.1087	0.1225	0.0237	0.0248	0.0283	
3	Kolon, Rektum	0.0269	0.0086	0.0744	0.0786	0.0183	0.0176	0.0112	
4	Lymph.Organe	0.0385	0.0070	0.0676	0.0637	0.0163	0.0174	0.0085	
5	Lymph.Organe	0.0269	0.0082	0.0744	0.0786	0.0183	0.0176	0.0112	
6	Lunge	0.0247	0.0004	0.0331	0.0523	0.0237	0.0012	0.0009	
7	Lunge	0.0269	0.0082	0.0744	0.0786	0.0183	0.0176	0.0112	
8	Gehirn	0.0250	0.0075	0.0727	0.0761	0.0188	0.0184	0.0109	
9	Mundhöhle	0.0283	0.0080	0.0734	0.0763	0.0180	0.0176	0.0108	
10	Magen	0.0269	0.0082	0.0744	0.0786	0.0183	0.0176	0.0112	
11	Kolon, Rektum	0.0269	0.0082	0.0744	0.0786	0.0183	0.0176	0.0112	
12	Magen	0.9023	0.8952	0.8295	0.7030	0.0460	0.2099	0.9975	
13	Abl. Harnwege	0.0327	0.0098	0.0900	0.0939	0.0196	0.0202	0.0176	
14	Kolon, Rektum	0.0483	0.0088	0.0958	0.0844	0.0169	0.0252	0.0200	
15	Mundhöhle	0.0269	0.0082	0.0744	0.0786	0.0183	0.0176	0.0112	
16	Endokrine Drüsen	0.0585	0.0058	0.0603	0.0494	0.0142	0.0173	0.0061	

Tabelle 14: Fortsetzung

Fall- nr.	Diagnost. Krebslo- kalisation	Individuelles Krebsrisiko für die Krebslokalisation						
		Kolon, Rektum (153,154)	Leber (155)	Lunge (162)	Magen (151)	Lymph.u. blutb. Organe (200-209)	Prostata (185)	Ableitende Harnwege (188,189)
17	Gehirn	0.0481	0.0260	0.1468	0.4395	0.0238	0.1687	0.0270
18	Abl. Harnwege	0.0539	0.0248	0.1100	0.0759	0.0149	0.0255	0.0039
19	Bauchspeicheldrüse	0.0269	0.0082	0.0744	0.0786	0.0183	0.0176	0.0112
20	Kolon, Rektum	0.0280	0.0086	0.0771	0.1169	0.0160	0.0277	0.0097
21	Endokrine Drüsen	0.4777	0.2438	0.4567	0.4020	0.0190	0.0620	0.7291
22	Abl. Harnwege	0.0956	0.0026	0.3524	0.1202	0.0065	0.0621	0.0300
23	Endokrine Drüse	0.1652	0.0610	0.2313	0.2142	0.0187	0.0360	0.1973
24	Knochen	0.0464	0.0060	0.1407	0.0996	0.0103	0.0324	0.0191
25	Abl. Harnwege	0.0623	0.0104	0.1257	0.1273	0.0186	0.0520	0.1951
26	Haut	0.7726	0.5601	0.6696	0.5931	0.0193	0.0973	0.9544
27	Lunge	0.0622	0.0203	0.1263	0.1251	0.0184	0.0242	0.0426
28	Abl. Harnwege	0.3915	0.1197	0.7463	0.1906	0.0000	0.1981	0.9997
29	Atemorgane, außer Lunge	0.1372	0.0491	0.2063	0.1933	0.0186	0.0332	0.1486
30	Prostata	0.0373	0.0177	0.0809	0.0902	0.0227	0.0168	0.0143
31	Lunge	0.0392	0.0263	0.0954	0.0309	0.0023	0.2087	0.0501
32	Mundhöhle	0.0663	0.1203	0.2538	0.1815	0.0112	0.0308	0.0376
33	Mundhöhle	0.1652	0.0610	0.2313	0.2142	0.0187	0.0360	0.1973

Fall- Nr.	Diagnost. Krebslo- kalisation	Individuelles Krebsrisiko für die Krebslokalisation						
		Kolon, Rektum (153;154)	Leber (155)	Lunge (162)	Magen (151)	Lymph.u. Blutb. organe (200-209)	Prostata (185)	Ableitende Harnwege (188,189)
34	Lunge	0.0240	0.0024	0.5106	0.2990	0.0369	0.5699	0.9058
35	Abl. Harnwege	0.0572	0.0077	0.0760	0.1234	0.0084	0.0199	0.0286
36	Mundhöhle	0.1655	0.1079	0.1175	0.3860	0.1924	0.0338	0.0107
37	1/2 on Rektum	0.0269	0.0082	0.0744	0.0786	0.0183	0.0176	0.0112
38	Magen	0.0269	0.0082	0.0744	0.0786	0.0183	0.0176	0.0112
39	Abl. Harnwege	0.0370	0.0120	0.0681	0.0895	0.0155	0.0140	0.0207
40	Lymph. Organe	0.0426	0.0281	0.0930	0.0878	0.0282	0.0245	0.0212
41	Endokrine Drüsen	0.0812	0.0165	0.1647	0.1827	0.0430	0.0298	0.2349
42	Endokrine Drüsen	0.0931	0.0317	0.1624	0.1562	0.0185	0.0284	0.0810
43	Abl. Harnwege	0.0269	0.0082	0.0744	0.0786	0.0183	0.0176	0.0112
44	Endokrine Drüsen	0.0303	0.0077	0.0717	0.0726	0.0175	0.0175	0.0101
45	Endokrine Drüsen	0.0377	0.0144	0.1047	0.1098	0.0296	0.0191	0.0150
46	Abl. Harnwege	0.0269	0.0082	0.0744	0.0786	0.0183	0.0176	0.0112
47	Abl. Harnwege	0.0523	0.0985	0.0360	0.5582	0.1042	0.1279	0.4325
48	Endokrine Drüsen	0.0499	0.0034	0.1777	0.1614	0.0070	0.0636	0.1042
49	Lymph. Organe	0.0269	0.0082	0.0744	0.0786	0.0183	0.0176	0.0112
50	Abl. Harnwege	0.9102	0.8000	0.8084	0.7354	0.0195	0.1395	0.9914

Tabelle 14: Fortsetzung

Fall nr.	Diagnost. Krebslo- kalisation	Individuelles Krebsrisiko für die Krebslokalisation						
		Kolon, Rektum (133, 154)	Leber (155)	Lunge (162)	Magen (151)	Lymph.u. blutb. Organe (200-209)	Prostata (185)	Ableitende Harnwege (188, 189)
51	Endokrine Drüsen	0.0238	0.0025	0.1988	0.1467	0.0234	0.0399	0.5513
52	Prostata	0.6380	0.3905	0.5662	0.4975	0.0191	0.0778	0.8824
53	Blase	0.0269	0.0082	0.0744	0.0786	0.0183	0.0176	0.0112
54	Lunge	0.0319	0.0109	0.0884	0.0931	0.0233	0.0183	0.0129
55	Mundhöhle	0.0285	0.0114	0.0877	0.0951	0.0187	0.0241	0.0139
56	Gehirn	0.0278	0.0081	0.0737	0.0771	0.0181	0.0176	0.0109
57	Lymph. Organe	0.0267	0.0090	0.0686	0.0778	0.0176	0.0177	0.0112
58	Mundhöhle	0.0265	0.0081	0.0783	0.0796	0.0178	0.0195	0.0124
59	Mundhöhle	0.0275	0.0089	0.0820	0.0834	0.0195	0.0208	0.0147
60	Lunge	0.0269	0.0082	0.0744	0.0786	0.0183	0.0176	0.0112
61	Abf. Harnwege	0.0329	0.0209	0.2760	0.1620	0.0327	0.1958	0.3625
62	Abf. Harnwege	0.0406	0.0375	0.3435	0.2121	0.0599	0.2850	0.6063
63	Knochen	0.0231	0.0352	0.3738	0.2950	0.0065	0.4267	0.3418
64	Abf. Harnwege	0.0241	0.0074	0.1059	0.0857	0.0150	0.0358	0.0277
65	Magen	0.0052	0.0019	0.9670	0.3657	0.0000	0.9870	0.9972

Tabelle 15: Fallnummer, diagnostizierte Krebslokalisation, berechnetes individuelles Krebsrisiko für diese Krebslokalisation* und maximales Risiko für 15 Werksangehörige mit "hohem" Risiko

Fall-Nr.	Diagnostizierte Krebslokalisation	Individuelles Krebsrisiko für diese Lokalisation	Maximales Krebsrisiko
12	Magen	0.7030	0.9975
17	Gehirn	-	0.4395
21	Endokrine Drüsen	-	0.7291
26	Haut	-	0.9544
28	Abl. Harnwege	0.9997	0.9997
34	Lunge	0.5106	0.9053
36	Mundhöhle	-	0.3860
47	Abl. Harnwege	0.4325	0.5582
50	Abl. Harnwege	0.9914	0.9914
51	Endokrine Drüsen	-	0.5513
52	Prostata	0.0778	0.8824
61	Abl. Harnwege	0.3625	0.3625
62	Abl. Harnwege	0.6063	0.6063
63	Knochen	-	0.4267
65	Magen	0.3657	0.9372

(*) Aufgrund der in der Berufskrebsstudie durchgeführten Risikoanalysen ist nur für einige Krebslokalisationen ein individuelles Krebsrisiko berechenbar.

Tabelle 16:

Koeffizienten der linearen Diskriminanzfunktion b_i , deren Standardabweichungen s_{b_i} und standardisierte Risikokoeffizienten b_i^s für die Krebslokalisation

Knochen

Stoffgruppen	Koeffizienten b_i	Standardabw. s_{b_i}	stand. Koeff. b_i^s
1	-0.0197	0.0773	-0.255
2	0.0085	0.0602	0.142
3	-0.0012	0.0520	-0.024
4	-0.0450	0.1084	-0.415
5	-0.0067	0.0673	-0.099
6	-0.0101	0.0563	-0.180
7	0.0411	0.0997	0.412
8	-0.0265	0.0583	-0.455
9	0.1801	0.0683	2.637
10	-0.0237	0.0687	-0.345
11	0.1723	0.0717	2.402
12	0.0318	0.0535	0.544
13	0.0936	0.0601	1.557
14	-0.0945	0.0531	-1.779
15	-0.0058	0.0651	-0.090
16	-0.0537	0.0660	-0.814
17	-0.0339	0.0858	-0.394
18	-0.0521	0.0614	-0.849
19	-0.0037	0.0894	-0.093
21	-0.0382	0.0532	-0.713
22	-0.0098	0.0495	-0.193
23	-0.0178	0.0512	-0.348
24	0.1267	0.0485	2.609
25	0.0817	0.0702	1.163
26	0.0198	0.0624	0.317
27	-0.0242	0.0493	-0.490
28	-0.0724	0.0668	-1.014
29	-0.1156	0.0660	-1.7514
30	-0.0239	0.0568	-0.4077
31	0.0267	0.0167	1.5967
Konstante $a = -5.2193$			

Tabelle 17:

Koeffizienten der linearen Diskriminanzfunktion b_i , deren Standardabweichungen s_{b_i} und standardisierte Risikokoeffizienten b_i^s für die Krebslokalisation

Haut

Stoffgruppen	Koeffizienten b_i	Standardabw. s_{b_i}	stand. Koeff. b_i^s
1	0.1801	0.1331	1.353
2	-0.0027	0.1042	-0.026
3	0.0729	0.0898	0.811
4	-0.2115	0.1867	-1.132
5	-0.0036	0.1165	-0.074
6	-0.1577	0.0982	-1.605
7	-0.0939	0.1721	-0.574
8	0.1544	0.1006	1.535
9	-0.2526	0.1194	-2.114
10	0.0958	0.1190	0.804
11	-0.1675	0.1263	-1.326
12	0.0435	0.1011	0.430
13	0.0646	0.1041	0.620
14	0.0237	0.0918	0.257
15	-0.1038	0.1122	-0.925
16	0.0025	0.1145	0.021
17	0.3018	0.1490	2.024
18	-0.0472	0.1059	-0.445
19	0.3309	0.1530	2.162
21	0.0229	0.0220	0.249
22	-0.0092	0.0156	-0.107
23	-0.0847	0.0387	-0.954
24	-0.0070	0.0344	-0.033
25	0.0257	0.1227	0.209
26	-0.0533	0.1093	-0.492
27	-0.0040	0.0363	-0.046
28	-0.0133	0.1163	-0.115
29	-0.1170	0.1145	-1.022
30	-0.0020	0.1015	-0.019
36	0.0021	0.0290	0.074
Koeffizient	n = 0.9991		

Tabelle 18:

Koeffizienten der linearen Diskriminanzfunktion b_i , deren Standardabweichungen s_{b_i} und standardisierte Risikokoeffizienten b_i^s für die Krebslokalisation

Endokrine Drüsen

Stoffgruppen	Koeffizienten b_i	Standardabw. s_{b_i}	stand. Koeff. b_i^s
1	-0.0432	0.1114	-0.388
2	-0.0146	0.0868	-0.169
3	-0.0082	0.0749	-0.109
4	0.0654	0.1557	0.420
5	-0.0615	0.0970	-0.634
6	-0.0101	0.0820	-0.123
7	0.0736	0.1434	0.513
8	0.0032	0.0840	0.038
9	-0.0083	0.0999	-0.083
10	0.0525	0.0992	0.529
11	-0.0040	0.1054	-0.038
12	0.0332	0.0843	0.393
13	-0.0376	0.0867	-0.043
14	0.0000	0.0765	0.000
15	0.0133	0.0938	0.142
16	0.0018	0.0954	0.019
17	-0.0243	0.1245	-0.195
18	-0.0342	0.0883	-0.387
19	0.0656	0.1287	0.509
21	0.0447	0.0767	0.583
22	-0.0123	0.0714	-0.173
23	-0.0437	0.0739	-0.590
24	0.0074	0.0703	0.106
25	0.0186	0.1024	0.182
26	0.0122	0.0913	0.134
27	-0.0300	0.0720	-0.417
28	-0.0515	0.0968	-0.531
29	-0.0022	0.0775	-0.023
30	0.0287	0.0846	0.339
36	-0.0041	0.0241	-0.173
Koeffizient $a = -5.0961$			

Tabelle 19:

Koeffizienten der linearen Diskriminanzfunktion b_i , deren Standardabweichungen s_{b_i} und standardisierte Risikokoeffizienten b_i^s für die Krebslokalisation

Atmungsorgane außer Lunge

Stoffgruppen	Koeffizienten b_i	Standardabw. s_{b_i}	stand. Koeff. b_i^s
1	-0.0583	0.0799	-0.730
2	0.0878	0.0621	1.413
3	-0.0178	0.0539	-0.331
4	0.0333	0.1113	0.299
5	0.0081	0.0696	0.116
6	-0.0449	0.0587	-0.765
7	0.0740	0.1030	0.717
8	-0.0663	0.0605	-1.095
9	-0.0300	0.0718	-0.418
10	0.1576	0.0710	2.220
11	-0.0481	0.0758	-0.634
12	0.0560	0.0603	0.929
13	-0.1008	0.0623	-1.613
14	0.0038	0.0550	0.070
15	-0.1276	0.0676	-1.886
16	0.0390	0.0687	1.295
17	0.0601	0.0887	0.677
18	-0.1674	0.0634	-2.639
19	0.1583	0.0927	1.708
21	0.0204	0.0519	0.372
22	0.0104	0.0513	0.202
23	-0.0133	0.0530	-0.345
24	0.0733	0.0506	1.449
25	-0.0988	0.0734	-1.345
26	-0.0248	0.0659	-0.377
27	0.0275	0.0517	0.533
28	0.0633	0.0697	0.907
29	0.0145	0.0630	0.212
30	-0.0080	0.0665	-0.120
36	-0.0037	0.0174	-0.213
Koeffizient $a = -5.4155$			

Tabelle 20:

Koeffizienten der linearen Diskriminanzfunktion b_i , deren Standardabweichungen s_{b_i} und standardisierte Risikokoeffizienten b_i^S für die Krebslokalisation

Lebern

Stoffgruppen	Koeffizienten b_i	Standardabh. s_{b_i}	stand. Koeff. b_i^S
1	0.1014	0.0731	1.387
2	-0.0326	0.0571	-0.572
3	-0.0022	0.0495	-0.166
4	-0.1023	0.1023	-0.995
5	-0.1275	0.0638	-1.998
6	-0.0338	0.0538	-0.628
7	0.0927	0.0946	0.980
8	0.0398	0.0553	0.720
9	-0.0309	0.0657	-1.230
10	0.1772	0.0646	2.743
11	0.0315	0.0693	0.454
12	0.1643	0.0551	2.981
13	-0.1587	0.0570	-2.782
14	0.1195	0.0504	2.350
15	-0.0316	0.0618	-0.510
16	-0.0547	0.0628	-0.871
17	0.0647	0.0816	0.793
18	-0.1457	0.0578	-2.517
19	-0.0037	0.0351	-0.044
21	-0.0245	0.0507	-0.484
22	-0.0266	0.0470	-0.608
23	-0.1572	0.0487	-3.225
24	0.0061	0.0463	0.146
25	-0.0634	0.0676	-0.941
26	0.0318	0.0600	0.531
27	0.0118	0.0551	0.214
28	0.0226	0.0551	0.411
29	0.1163	0.0618	1.898
30	0.1111	0.0551	2.011
31	-0.1110	0.0551	-1.168

Tabelle 21: _

Koeffizienten der linearen Diskriminanzfunktion b_j , deren Standardabweichungen s_{b_j} und standardisierte Risikokoeffizienten b_j^S für die Krebslokalisation

Paraneoplasien

Stoffgruppen	Koeffizienten b_i	Standardabw. s_{b_i}	stand. Koeff. b_i^S
1	0.0360	0.0603	0.596
2	-0.0195	0.0469	-0.416
3	-0.0368	0.0406	-0.904
4	-0.0359	0.0350	-0.422
5	0.0039	0.0525	0.074
6	0.0256	0.0427	0.600
7	-0.0373	0.0773	-0.484
8	-0.0245	0.0453	-0.540
9	0.1550	0.0516	3.003
10	0.0173	0.0505	0.343
11	0.1267	0.0551	2.299
12	0.0747	0.0454	1.644
13	-0.0190	0.0454	-0.419
14	-0.0125	0.0414	-0.302
15	0.0476	0.0503	0.936
16	-0.1379	0.0509	-2.705
17	-0.0371	0.0659	-0.563
18	-0.0595	0.0478	-1.245
19	-0.0023	0.0704	-0.032
21	-0.0286	0.0410	-0.699
22	-0.0286	0.0333	-0.746
23	-0.0805	0.0392	-2.019
24	0.0413	0.0360	1.126
25	-0.1573	0.0547	-3.072
26	0.0734	0.0471	1.662
27	0.0461	0.0377	1.243
28	0.1371	0.0367	3.717
29	-0.0467	0.0319	-1.479
30	0.0000	0.0303	0.000
31	0.0034	0.0172	0.201
Korrelationskoeffizient $r = 0.997$			

Tabelle 22:

Koeffizienten der linearen Diskriminanzfunktion b_i , deren Standardabweichungen s_{b_i} und standardisierte Diskriminanzkoeffizienten b_i^s für die Krebslokalisation

Quelle: [illegible]

Stoffgruppen	Koeffizienten b_i	Standardabw. s_{b_i}	stand. Koeff. b_i^s
1	0.1311	0.1001	1.309
2	-0.1537	0.0777	-1.975
3	-0.1600	0.0668	-2.405
4	-0.1688	0.1381	-1.222
5	0.0074	0.0860	0.026
6	0.2334	0.0735	3.172
7	0.2447	0.1290	1.896
8	0.1161	0.0748	1.551
9	0.4653	0.0869	5.349
10	0.1131	0.0385	1.277
11	-0.1535	0.0939	-1.635
12	-0.1018	0.0757	-1.340
13	-0.2609	0.0778	-3.603
14	0.1644	0.0686	2.396
15	-0.2586	0.0731	-3.122
16	0.3403	0.0317	4.167
17	-0.1490	0.1166	-1.347
18	-0.0744	0.0791	-0.940
19	0.1964	0.1140	1.722
21	-0.0650	0.0687	-0.945
22	0.2629	0.0630	4.171
23	-0.0009	0.0659	-1.227
24	-0.0655	0.0311	-1.133
25	0.3271	0.0311	3.134
26	0.1430	0.0311	2.205
27	-0.0911	0.0311	-1.133
28	0.1430	0.0311	2.205
29	-0.1111	0.0311	-1.133
30	0.1430	0.0311	2.205
31	0.1430	0.0311	2.205
32	0.1430	0.0311	2.205
33	0.1430	0.0311	2.205
34	0.1430	0.0311	2.205
35	0.1430	0.0311	2.205
36	0.1430	0.0311	2.205
37	0.1430	0.0311	2.205
38	0.1430	0.0311	2.205
39	0.1430	0.0311	2.205
40	0.1430	0.0311	2.205
41	0.1430	0.0311	2.205
42	0.1430	0.0311	2.205
43	0.1430	0.0311	2.205
44	0.1430	0.0311	2.205
45	0.1430	0.0311	2.205
46	0.1430	0.0311	2.205
47	0.1430	0.0311	2.205
48	0.1430	0.0311	2.205
49	0.1430	0.0311	2.205
50	0.1430	0.0311	2.205
51	0.1430	0.0311	2.205
52	0.1430	0.0311	2.205
53	0.1430	0.0311	2.205
54	0.1430	0.0311	2.205
55	0.1430	0.0311	2.205
56	0.1430	0.0311	2.205
57	0.1430	0.0311	2.205
58	0.1430	0.0311	2.205
59	0.1430	0.0311	2.205
60	0.1430	0.0311	2.205
61	0.1430	0.0311	2.205
62	0.1430	0.0311	2.205
63	0.1430	0.0311	2.205
64	0.1430	0.0311	2.205
65	0.1430	0.0311	2.205
66	0.1430	0.0311	2.205
67	0.1430	0.0311	2.205
68	0.1430	0.0311	2.205
69	0.1430	0.0311	2.205
70	0.1430	0.0311	2.205
71	0.1430	0.0311	2.205
72	0.1430	0.0311	2.205
73	0.1430	0.0311	2.205
74	0.1430	0.0311	2.205
75	0.1430	0.0311	2.205
76	0.1430	0.0311	2.205
77	0.1430	0.0311	2.205
78	0.1430	0.0311	2.205
79	0.1430	0.0311	2.205
80	0.1430	0.0311	2.205
81	0.1430	0.0311	2.205
82	0.1430	0.0311	2.205
83	0.1430	0.0311	2.205
84	0.1430	0.0311	2.205
85	0.1430	0.0311	2.205
86	0.1430	0.0311	2.205
87	0.1430	0.0311	2.205
88	0.1430	0.0311	2.205
89	0.1430	0.0311	2.205
90	0.1430	0.0311	2.205
91	0.1430	0.0311	2.205
92	0.1430	0.0311	2.205
93	0.1430	0.0311	2.205
94	0.1430	0.0311	2.205
95	0.1430	0.0311	2.205
96	0.1430	0.0311	2.205
97	0.1430	0.0311	2.205
98	0.1430	0.0311	2.205
99	0.1430	0.0311	2.205
100	0.1430	0.0311	2.205

Die standardisierten Risikokoeffizienten b_1^S sind - wie auch zu erwarten war - in den meisten Fällen kleiner als + 2.0. Überschreiten sie diese Grenzen, so sind sie in den meisten Fällen mit den Ergebnissen der Berufskrebsstudie konsistent, d.h. es weisen hauptsächlich solche Stoffgruppen höhere Risikokoeffizienten auf, die auch aufgrund der Analysen der BKS als Risikofaktoren anzusehen sind.

Mit Hilfe der ermittelten Koeffizienten der jeweiligen linearen Diskriminanzfunktion haben wir für alle 65 nicht gestorbenen Krebsfälle ebenfalls individuelle Krebsrisiken für die sieben weiteren Krebslokalisationen berechnet. Sinn und Zweck dieses Vorgehens sollte eine Überprüfung der Hypothese sein, ob für die diagnostizierten Krebslokalisationen gegebenenfalls "hohe" Krebsrisiken berechnet werden können. Die Ergebnisse sind jedoch kaum erwähnenswert, da in fast allen Fällen Risiken ermittelt wurden, die unter der 1%-Schranke liegen. Lediglich für sieben der oben schon zitierten 15 Fälle wurden "nennenswerte" Risiken berechnet. Dieses Ergebnis untermauert jedoch die in der Berufskrebsstudie aufgestellte und oben erwähnte These:

Es finden sich einerseits Zusammenhänge von einzelnen Stoffgruppen mit mehreren Krebslokalisationen ..."

Der Grund hierfür ist in den z.Tl. übereinstimmenden Stoffgruppen als Risikofaktoren für die verschiedenen Krebslokalisationen zu sehen, da bei einer Exposition gegenüber einer solchen Stoffgruppe jeweils ein Risikozuwachs bei der Berechnung des individuellen Krebsrisikos entsteht. Man kann deshalb - wie auch schon in der Berufskrebsstudie erwähnt - nicht strikt von einem organspezifischen oder lokalisationspezifischen Risikofaktor (oder Stoffgruppe) sprechen. Wird für einen aktuellen Werksangehörigen z.B. ein "hohes" Risiko für eine Krebslokalisation berechnet, so bedeutet dieses Ergebnis nicht unbedingt, daß es nur diese Krebslokalisation sein kann. Es ist vielmehr ein allgemeiner Hinweis: Vorsicht! Krebsverdacht!

In wiefern eine spezielle Krebslokalisation angesprochen wird bzw. entdeckt werden kann, läßt sich aufgrund der wenigen Fälle mit "hohem" Risiko nur schwer diskutieren. Es sollte jedoch bemerkt werden, daß sich

unter den insgesamt 9 Krebsfällen, für die ein individuelles Krebsrisiko für die diagnostizierte Krebslokalisation berechnet werden kann, vier Krebsfälle befinden, für die das maximale Krebsrisiko für die Diagnose berechnet wurden. Es sind dies die Fälle 28, 50, 61 und 62 (Vgl. Tabelle 15). Sie umfassen zwar fast 50% der kategorisierbaren Fälle, in denen eine Übereinstimmung erzielt wurde, wir wollen jedoch von einer Überbewertung Abstand nehmen.

Die Strategie ist jedoch eindeutig: Man berechnet für die analysierten Krebslokalisationen pro Individuum die zugehörigen Risiken und setzt bei Krebsverdacht, d.h. bei einem "hohen" Risiko, das im vorigen Kapitel dargestellte Vorsorgeprogramm ein, um den Krebsverdacht bestätigen oder ablehnen zu können. Dabei muß der Werksarzt sämtliche Informationen einholen, die zur Ermittlung von Risikogruppen benötigt werden:

- Rauchgewohnheiten
- Trinkgewohnheiten
- Lebensgewohnheiten
- Berufliche Tätigkeit (Exposition)
- Medizinische Anamnese
- Inspektion
- Palpation

Anschließend ergibt sich erst das Gesamtbild des "Patienten" und eine mögliche Einstufung in eine oder sogar mehrere Risikogruppen.

Leider ist es uns nicht möglich, dieses Gesamtbild von den nicht gestorbenen Krebsfällen aufzuzeigen, da die Daten nur die zurückliegenden, beruflichen Exposition umfassen. In einem Berufskrebsüberwachungsmodell muß dieser Aspekt berücksichtigt werden, wobei die von uns angegebenen Frage- und Erhebungsbögen eine Möglichkeit zur Erfassung außerberuflicher Daten bieten.

Die im vorigen Kapitel aufgeführten Vorsorgeuntersuchungen, die zum größten Teil risikolos angewendet werden können (eine Ausnahme bildet die Röntgenuntersuchung, die bekanntlich nicht in allzu kurzen zeit-

lichen Abständen bei einem Patienten eingesetzt werden sollte) dienen dann zur weiteren Diagnosestellung.

Wir möchten an dieser Stelle nicht noch einmal sämtliche Vorsorgeuntersuchungen aufzählen, da sie ausführlich im vorigen Kapitel behandelt wurden. Es liegt jedoch am Werksarzt selber, wie weit er die Untersuchungsverfahren ausdehnt, welche Methoden er verwendet und welche Investitionen ein Unternehmen bereitzustellen gewillt ist, um die Werksangehörigen möglichst optimal vor einem Berufskrebs zu schützen.

9. Diskussion

Das vorgestellte Berufskrebsüberwachungsmodell soll einen Beitrag zur medizinischen Überwachung eines Werkspersonals - angefangen von der Unternehmensspitze bis hin zum Chemiearbeiter - bezüglich der sogenannten Berufskrebse darstellen. Es ist als ein Instrumentarium zu verstehen, welches dem Werksarzt erlaubt, aufgrund beruflicher und z. Tl. außerberuflicher Expositionsmöglichkeiten der Werksangehörigen statistische, individuelle Krebsrisiken als Hilfsmittel zum gezielten Einsatz relevanter Krebsvorsorgeuntersuchungen zu verwenden. Der Vorteil dieses Instrumentariums wird darin gesehen, daß ohne erkennbare Symptome seitens des "Patienten" möglichst frühzeitig Hinweise gegeben werden können, die den Werksarzt zur genauen Suche veranlassen sollten. Dieser kann dann mit Hilfe der im Kapitel 7.5 dargestellten - aufgrund neuester, wissenschaftlicher Erkenntnisse in einschlägigen Zeitschriften veröffentlichten - Vorsorgeuntersuchungen dem Krebsverdacht nachgehen. Inwiefern die angegebenen Vorsorgeuntersuchungen zum Einsatz gelangen, hängt von mehreren Faktoren ab:

1. von der Untersuchungsbereitschaft der Werksangehörigen,
2. von der Inzidenz verschiedener Krebsleiden,
3. von der Investitionsbereitschaft des Unternehmens, der werksärztlichen Abteilung die nötige medizinisch-technische Ausstattung zur Verfügung zu stellen,
4. von der Ausbildung des medizinischen Personals,
5. und vom Budget für den Einsatz von Vorsorgeuntersuchungen.

Die Untersuchungsbereitschaft des Personals kann durch Aufklärungskampagnen erhöht werden. Es muß dem Werksangehörigen die Bedeutung eines Berufskrebsüberwachungsmodells und die Risikominderung durch regelmäßige Teilnahme an Kontrolluntersuchungen deutlich gemacht werden. Außerdem sollte jedes Individuum persönlich zu den Untersuchungen (z.B. per Anschreiben) eingeladen werden, d.h. mit Name und Untersuchungstermin. Gleichzeitig können ihm die in Kapitel 7.4

diskutierten Fragebögen zugeleitet werden, die zur Untersuchung vollständig ausgefüllt mitzubringen sind.

Bei eventuellen Unklarheiten sollte das medizinische Personal beratend eingreifen, so daß der Werksarzt zu Beginn der Untersuchung sämtliche Angaben über den "Patienten" vorliegen hat.

Die Inzidenz der verschiedenen Krebsleiden bestimmt zunächst die durchzuführenden multivariaten statistischen Risikoanalysen. Diese sind - wie in der Berufskrebsstudie - als eine retrospektive Studie zu verstehen, in der alle ehemaligen Betriebsangehörigen, die inzwischen verstorben sind, erfaßt und nach dem im Kapitel 4 dargestellten Modell ausgewertet werden. Indem man Krebs- und Nichtkrebstodesfälle trennt und solche Krebslokalisationen, an denen hinreichend viele Personen gestorben sind, jeweils den Nichtkrebstodesfällen gegenüberstellt, erhält man für die in die Analysen eingehenden Risikofaktoren (z.B. Stoffgruppen) entsprechende Koeffizienten, welche man zur Berechnung der individuellen Krebsrisiken der aktuellen Werksangehörigen und der Pensionäre benötigt. Ist die Inzidenz einer Krebserkrankung in einem Betrieb genügend groß und entsprechen die Verteilungen der Diskriminanzfunktionswerte der gestorbenen Krebs- und Nichtkrebsfälle einer Normalverteilung, so kann man von statistischer Seite her die individuellen Krebsrisiken als ziemlich gesichert ansehen, d.h. ein hohes Krebsrisiko deutet auf eine starke Assoziation zwischen beruflicher Exposition und einer möglichen Krebserkrankung hin.

Will man ein Berufskrebsüberwachungsmodell effizient einsetzen, so sind grundsätzliche Krebsvorsorgeuntersuchungen notwendig, die z. Tl. eine hohe Investitionsbereitschaft an das Unternehmen stellen. Eine Röntgen- und/oder eine Endoskopieabteilung erfordern einerseits finanzielle Sachmittelentscheidungen und andererseits finanzielle Personalausgaben, da zum Einsatz derartiger medizinischer Technologien speziell ausgebildete und auf diesen Gebieten erfahrene Ärzte benötigt werden. Zusätzlich darf man nicht vergessen, daß die Anwendung der multivariaten statistischen Risikoanalyse ebenfalls Kosten verursacht, die nicht unterschätzt werden dürfen. Die Kosten entstehen hauptsächlich wegen eines hohen Zeitaufwandes, der für die Datenerhebungen notwendig ist. Je nach

Betriebsgröße, d.h. je nach Anzahl der Krebs- und Nichtkrebstodesfälle, ist für das Durchsuchen der Personalunterlagen, Abklären der Todesursachen, Erhebung der beruflichen Exposition und Übertragen all dieser Daten auf entsprechende Datenträger (Erhebungsbögen, Lochkarten, Magnetbänder etc.) eine mehr oder weniger große Zeitspanne erforderlich, die dementsprechend finanzielle Ausgaben verursacht. Bei der Bewältigung dieser Arbeiten bieten sich zwei Alternativen an. Entweder werden Mitarbeiter mit diesen zusätzlichen Aufgaben betraut, oder man stellt ein "Überwachungsteam" ein, d.h. neues Personal, welches z.B. dem Werksarzt als Kontrollorgan direkt unterstellt ist und die oben dargestellten Aufgaben durchzuführen hat. Diese Maßnahmen erfordern gewisse Kompetenzentscheidungen seitens der Unternehmensführung, da das neue Personal Einblick in die relevanten Unterlagen nehmen muß, die in verschiedenen Betriebsabteilungen aufbewahrt werden in die jedoch nicht jedermann einsehen darf. Es bedarf daher einer exakten Abklärung der Führungsfunktion "Organisation" ⁶⁰⁾ für das oben genannte Überwachungsteam, so daß eine sinnvolle Koordination der Teilaufgaben möglich ist. Dabei erscheint uns die Frage nach der sogenannten Kontrollspanne von besonderer Bedeutung, damit die Effizienz des Überwachungsmodells gewährleistet ist. Schließlich ist die Ausbildung des medizinischen Personals von besonderer Bedeutung für die Durchführung eines Berufskrebsüberwachungsmodells. Allein der Werksarzt kann die medizinisch notwendigen Untersuchungen durchführen. Hierbei spielt jedoch die Ausbildungsspezifität eine entscheidende Rolle, da der speziell urologisch ausgebildete Arzt selten endoskopische Untersuchungserfahrungen besitzt. Dieser Mangel könnte durch Einstellung von Spezialisten auf diesem Gebiete kompensiert werden. Andererseits bedarf es der Einsicht des Werksarztes, das für spezielle Krebsvorsorgeuntersuchungen entsprechende Methoden und Verfahren einzusetzen sind. Außerdem muß er den statistischen Ergebnissen und Methoden Vertrauen entgegenbringen, verbunden mit der Überzeugung, daß sie ihm eine Hilfestellung für eine medizinische Diagnose sein können.

Des weiteren muß das medizinische Personal von den Möglichkeiten der

(60) Vgl. H. STEINMANN, H.P. KICHERER: Einführung in die Betriebswirtschaftliche Führungslehre - Der Managementprozeß, Nürnberg

elektronischen Datenverarbeitung unterrichtet sein, d.h. falls ein betriebseigenes Rechenzentrum zur Verfügung steht, sollte man den Einsatz von Terminals in Erwägung ziehen, um die Daten der Werksangehörigen direkt nach der Untersuchung eingeben und speichern zu können. Das oder die Terminal(s) sollten in der werksärztlichen Abteilung lokalisiert sein, so daß z.B. vor, während oder nach der Untersuchung umgehend relevante Daten abgerufen werden können. Hierdurch wäre dem Werksarzt eine totale Informationsausschöpfung gewährleistet. Zur Bewältigung dieser Arbeiten erscheint uns der Einsatz von medizinischen Dokumentationsassistenten am geeignetsten, da dieser Personenkreis von der Ausbildung her die besten Voraussetzungen und Kenntnisse mitbringt. Neben medizinischem Grundwissen wird ihnen der Umgang mit der EDV, Erstellen von Erhebungsbögen, Programmierung und Grundsätzliches zur medizinischen Statistik und Dokumentation vermittelt.

Der Krebsbericht der Bundesregierung vom 22. Januar 1981 zeigt, daß noch viele Anstrengungen auf dem Gebiet der Ursachenforschung zu leisten sind und daß man gerade von statistischer Seite her noch viele Daten sammeln muß, um der Krebsätiologie näher zu kommen. "Bis zu 90 Prozent der Erkrankungen seien auf Umwelteinflüsse und Gefährdungen am Arbeitsplatz zurückzuführen. Wenn die Industrie nicht alle Möglichkeiten zum Ersatz gefährlicher Stoffe ausschöpfe, müsse auf sie Druck ausgeübt werden."⁶¹⁾

In diesem Sinne ist auch das vorliegende Berufskrebsüberwachungsmodell zu verstehen. Es soll helfen, Risikofaktoren aufgrund retrospektiver Untersuchungen aufzudecken und diese Schwachstellen zu isolieren. Es soll daraufhin dem Werksarzt die Möglichkeit bieten, Risikogruppen in der Werkspopulation ausfindig zu machen. Und es soll schließlich Anregungen geben, welche modernen Krebsvorsorgeuntersuchungen wissenschaftlich erprobt und einsatzfähig sind.

(61) Aus: Erlanger Nachrichten vom 23.1.1981:

"Es bleibt noch vieles zu tun"

Mit Hilfe der vorgestellten Frage- und Erhebungsbögen soll jedoch noch ein weiteres Ziel erreicht werden, nämlich die Erfassung solcher Faktoren, die als Cocarcinogene eine wichtige Rolle spielen könnten: die Rauch-, Trink- und Lebensgewohnheiten, die Umwelteinflüsse, die neben der beruflichen Exposition zusätzlich auf jeden einzelnen einwirken. Das vorgestellte Modell beinhaltet die Berücksichtigung dieser Faktoren und ist bei dessen Anwendung als ein dynamisches Modell zu verstehen, welches kontinuierlich sämtliche Umwelteinflüsse - beruflicher und nichtberuflicher Art - erfaßt und analysiert. Voraussetzung hierfür ist die prospektive Erfassung aller Werksangehörigen, aller aktuellen Werksangehörigen und Pensionäre. Damit ist die Verlaufsbeobachtung dieser Personen gemeint, bis zu deren Tod. Mit der zugehörigen Todesursache gehen die gestorbenen Krebs- und Nichtkrebsfälle ebenfalls in die multivariate Risikoanalyse ein, nun aber mit allen Expositionsdaten, d.h. auch mit denen über Rauch-, Trink- und Lebensgewohnheiten. Im Laufe der Zeit werden dadurch immer mehr solche Todesfälle analysiert, deren Expositionsdaten man zu Lebzeiten hat erheben können; somit wird die Basis für die multivariate Risikoanalyse stetig breiter und die Aussagen mit Hilfe der Analyseergebnisse kontinuierlich besser, d.h. statistisch gesicherter. Man sollte sich darüber im klaren sein, daß eine rein berufliche Expositionsanamnese und -analyse nur den einen Teil der Umwelteinflüsse berücksichtigt. Man muß - um einen Fortschritt in der Krebsursachenforschung zu erzielen - die Gesamtexposition des Menschen erfassen und analysieren.

Um diesem Ziel näherzukommen, um der Menschheit bei der Befreiung von der Geisel "Krebs" zu helfen, haben wir uns die in der vorliegenden Arbeit dargestellten Gedanken zu einem Berufskrebsüberwachungsmodell gemacht.

Welche Vorsorgeuntersuchungen eingesetzt werden sollen, kann mit Hilfe eines Entscheidungsmodelles geklärt werden, welches wir im Kapitel 7.7 anzudiskutieren versucht haben. Als Output-Kriterium käme zunächst sicherlich die Risikoreduzierung in Frage, aufgrund einer beruflichen Exposition an einem Krebsleiden zu erkranken. Mit Hilfe des Modells von CORNFIELD läßt sich dieses Risiko zwar quantifizieren, unserer Mei-

nung nach jedoch nicht wirksam genug. Denn es sterben rund 75% der Werksangehörigen an einem Krebsleiden, für die ein niedriges Risiko berechnet wurden. Diesen Prozentsatz gilt es zu verringern.

Wir stellen deshalb folgende Maßnahmen zur Diskussion. Im Sinne der These, daß meistens nicht nur ein Faktor sondern mehrere Umwelteinflüsse für eine Krebsentstehung verantwortlich gemacht werden müssen, sollte man bei den aktuellen Werksangehörigen neben den beruflichen die außerberuflichen Expositionsdaten berücksichtigen. Zusätzlich sollte der Werksarzt regelmäßige Routineuntersuchungen durchführen, so daß er zu lokalisationsmäßig abgrenzbaren Risikogruppen in der Belegschaft kommt. Als Ersatzgröße für die Risikoreduzierung schlagen wir die Verminderung des Diagnosefehlers durch alternative oder sukzessive Vorsorgeuntersuchungen vor, welche gleichzeitig das Risiko, unentdeckt an einem Krebsleiden zu erkranken, reduziert. Diese Größe könnte man als Outputkriterium für ein Entscheidungsmodell verwenden, welches nach dem von TRIFON und GAFNI vorgestellten Modell konzipiert wäre. Ein wesentlicher Unterschied besteht allerdings darin, daß man - je nach Anzahl der in Frage kommenden Krebslokalisationen - an ein mehrdimensionales Entscheidungsmodell denken müßte, wobei das Kosten-Nutzen-Problem relevanter Vorsorgemaßnahmen zu klären ist.

Unsere Aufforderung richtet sich deshalb an Mediziner und Ökonomen, sich dieses Problems anzunehmen.

10. Literaturverzeichnis

1. ARZTEBLATT
Rheinland-Pfalz
Vorsorgeuntersuchungen zur Früherkennung
des Genital- und des Mammacarcinoms bei
der Frau
22. Jahrgang, Heft 7, 590 (1969)
2. ALT, E.
VDI-Berichte 53 (1961)
3. BAUER, K.H.
Das Krebsproblem, 2. Auflage,
Berlin - Göttingen - Heidelberg, 1963
4. BECKER, W.D.,
MOORTHY, K.
Die Mammographie und ihre Grenzen in der
Früherkennung des Mammakarzinoms
Ärztl. Mitt. 31.32, 61. Jg., 1705 (1969)
5. BODILY, S.E.
Analysis of Risks to Life and Limb,
Darden School Working Paper,
University of Virginia, 1978
6. BÖTTICHER, R.,
BÜNTE, H.,
HERMANEK, P.,
RÖSCH, W.
Magenpolypen
Dtsch.med.Wschr. 100, 167 (1975)
7. BOHNENKAMP, L.
Ber. 8. int. Kongr. Unfallmed. 2 (1938)
8. BRÜHL, P.
Das Peniskarzinom
Deutsches Ärzteblatt, Heft 19, 1129 (1978)
9. CORNFIELD, J.
Joint dependence of risk of coronary
heart disease on serum cholesterol
and systolic blood pressure: a discrimi-
nant function analysis.
Fedn. Proc. 21, 58 (1962)

19. EITEL, M. VDI-Berichte 53 (1961)
20. ELLIOT, M.A.,
NEBEL, G.J.,
ROUNDS, F.G. The composition of exhaust gases from Diesel, Gasoline and Propane powered motor coaches.
Brit. J. Cancer 6 (1952)
21. ELSTER, K. A new approach to the classification of gastric polyps.
Endoscopy 6, 44 (1974)
22. FAUL, P. Die Vorsorgeuntersuchung beim Mann
Zeitschrift für Allgemeinmedizin
Heft 7, 365 (1976)
23. FELDSTEIN, M.S.,
PIOT, M.A.,
SUNDARESAN, T.K. Resource Allocation Model for Public Health Planning - A Case Study of Tuberculosis Control
WHO, Geneva, 1973
24. FISCHER, R.A. Statistical methods for research workers, 12 th edition (first edition 1925), Edinburgh
25. FISHER, R.A. The statistical utilization of multiple measurement, Analysis of Eugenics 8, 376 (1938)
26. FRIES, B.E. Bibliography of Operations Research in Health Care Systems, Operations Research 24 (1976)

27. FUCHS, H.F. Kombinierte radiologische Untersuchungs-
technik des Magens mit Direktaufnahmen
und verbesserten Indirektaufnahmen.
Leber Magen Darm 6, 146 (1976)
28. GIERL, L., Kostenanalyse und Organisationsplanung
SCHMIDT, B. im Klinisch-chemischen Labor, Vortrag auf
der Tagung der AG "OR im Gesundheitswe-
sen" der GMDs, Reisenburg,
Donau, April 1977
29. GISINGER, E. Krebsverhütung durch Behandlung der Prä-
kanzerosen, in: Ärztliche Praxis,
vom 15.2.1975
30. GREUL, W. Karzinomfrühstadien aus der Sicht der
internen Zytologie, diagnostik 9, 112
(1976)
31. GROSS, E. Berufskrebsstudie über die frühere
Kommission für Berufskrebs der Deutschen
Forschungsgemeinschaft
DFG Boldt-Druck, Boppard, 1967
32. HALAMA, J. Das Blasen-Karzinom.
Operative und Strahlentherapeutische
Möglichkeiten
Ärztl. Mitt. 50, 63. Jahrgang, 2897
(1966)
33. HAMMOND, E.C. Cancer among nickel workers.
Amer. Canc. Soc., 1955

34. HAMMOND, E.C. Smoking in relation to the death rates of 1 million men and women. In HAENSZEL, W. (ed.): Epidemiological approaches to the study of cancer and other diseases Nat. Cancer Inst. Monogr. No. 19, 127 (1966)
35. HAMMOND, E.C., Smoking and death rates,
HORN, D. J. Amer. med. Ass. 155 (1954)
36. HÄRTING, F.H., Der Lungenkrebs, die Bergkrankheit in
HESSE, W. den Schneeberger Gruben
Vierteljahresschrift gerichtl. Medizin
u. öffentl. Sanitätswesen. Neue Folge
30 (1879)
37. HOLDER, H.D., System Approach to Planning Alcoholism
HELLER, J. Programs in North Carolina, American
Journal of Public Health, Vol. 62
Nr. 10 (1972)
38. HORBACH, L., Analyse der Krebstodesfälle 1950-1968 in
KOLLER, S., Großbetrieben mit vorwiegend chemischer
LOSKANT, H. Produktion im Zusammenhang mit der betrieb-
lichen Exposition. Zentralblatt für Ar-
beitsmedizin und Arbeitsschutz 25, 225
(1975)
39. HORBACH, L., Die Krebskrankheiten im Spektrum der To-
LOSKANT, H., desursachen in mehreren Werken der che-
GUGGENMOOS, I., mischen Industrie und ihre Assoziationen
DUHME, C. mit der vorausgegangenen beruflichen Ex-
position. Zentralblatt für Arbeitsmedizin,
Arbeitsschutz und Prophylaxe 27, 129 (1977)

40. HORBACH, L.,
LOSANT, H. Berufskrebsstudie
DFG, Boppard, 1980
41. HUSEMANN, B.,
NEUBAUER, M.G.,
DUHME, C. Sitzende Tätigkeit und Rektum-Sigma-Kar-
zinom
Onkologie 4, 168 (1980)
42. IMMICH, H.,
ECKMANN, F. Gibt das relative Risiko das Ausmaß des
Krankheitsrisikos an?
Lebensversicherungsmedizin, Heft 2 (1977)
43. JACOBI, D. Darmkrebsfrüherkennungsstudie Mölln 1979,
Krebsmedizin 1, 5 (1980)
44. JAUMANN, M.P.,
STEINER, W.,
PESCH, H.-J.,
LUNEMANN, H.-J.,
KACHLIK, H.G. Endoskopische Reihenuntersuchung bei ge-
fährdeten Berufsgruppen für Erkrankungen
im Kopf- und Halsbereich.
Vortrag gehalten auf dem Endoskopie-Kongreß
Erlangen, Mai 1979
45. JONAS, W. (1932) zitiert in: E. Gross,
Berufskrebs, DFG 46 (1967)
46. KANE, J.,
THOMPSON, W.,
VERTINSKY, I. Health Care Delivery: A Policy Simulator,
Socio-Economic Planning Sciences, Vol. 6,
Nr. 3 (1972)
47. KENNAWAY, F.L.,
KENNAWAY, N.M. Acta int. Un. Cancer. 2 (1937)
48. KONGRESSBERICHT Darmkrebs im Test-Griff
Zeitschrift für Allgemeinmedizin, Heft 34,
2178 (1977)

49. LATHROP, J.W. Measuring Social Risk and Determining
 Its Acceptability.
 Vortrag gehalten auf dem IIASA Workshop
 in Wien, 14. Juli 1978
50. LEVIN, M.L. The occurrence of lung cancer in man.
 Acta Un. Intern. Cancer 9 (1953)
51. LICHTENSTEIN, F. Zwei-Beruflichkeit in der Krebsprophy-
 laxe, Zbl. Gynäk. 76 (1954)
52. LINDER, A. Statistische Methoden,
 Vierte Auflage, Basel, 1964
53. LINNEROOTH, J. Reevaluating the Value of Life-Practical
 Consideration
 Invited Paper presented at the ORSA/TIMS
 Meeting Los Angeles, November 1978
54. LOEVE, M. Fundamental limit theorems of probability
 theory,
 Ann. math. Statist. 21, 321 (1950)
55. LUTHER, H. VDI-Berichte 53 (1961)
56. MAEDER, H.-U.,
 FUCHS, H.F. Pharmakoradiographie des Gastrointestinal-
 traktes
 Radiologe 2 (1976)
57. MAUERMAYER, W. Das Prostatakarzinom
 Diagnostik und Therapie
 Bayerisches Ärzteblatt 9, 819 (1977)

66. PALMER, B.Z. Models in Planning and Operating Health Services, in: A Guide to Governmental Planning and Development.
Hrsg.: S.I. Gass und R.L. Sisson,
Environmental Protection Agency.,
Washington D.C., 1974
67. PATE, M.,E. Cost per Life Saved in Public Projects and Regulations.
Paper presented at the ORSA/TIMS Meeting, Los Angeles, November 1978
68. POTT, P. Chirurgical observations relative to the cancer of scrotum, London 1775
69. PRAXIS-KURIER Kolon-Rektum-Tumoren früh erkennen.
Neues Verfahren mit Teststreifen vereinfacht die Diagnose. Praxis-Kurier Nr. 47,
21.November 1973
70. RAO, C.R. Lineare statistische Methoden und ihre Anwendungen, Berlin, 1973
71. REHN, L. Blasengeschwülste bei Fuchsinarbeitern,
Arch, Klin. Chir. 50, 588 (1895)
72. RIEMANN, J.F. Krebsdiagnostik und -früherkennung
Klinische Methoden
Fortschr. Med., 95. Jg., Nr. 8, 515 (1977)
73. RÖSCH, W. Früherkennung des Karzinoms im Gastrointestinaltrakt
diagnostik 9, 108 (1976)

84. SOUTHAM, C.M.,
WILSON, C.P. Cancer of the cotton-spinners
London, 1922
85. STAEHLER, G. Vorsorgeuntersuchung zur Früherkennung
von Hodentumoren
Zeitschrift für Allgemeinmedizin Heft 7,
370 (1976)
86. STALSBERG, H.,
TAKSDAL, S. Stomach cancer following gastric
surgery for benign conditions
Lancet, 1175 (1971/2)
87. STATISTISCHES
JAHRBUCH Statistisches Jahrbuch der Bundesre-
publik Deutschland,
Wiesbaden, 1970, 1972, 1974
88. STATSYS Beschreibung und Benutzeranleitung,
Hrsg. von N. Victor, A. Hörmann, L. Eder,
GSF-Bericht MD 24. März 1973
89. STEINER, W.,
KITTEL, G.,
WEIDENBECHER, M. Krebsfrüherkennung im HNO-Bereich
diagnostik 4, 115 (1976)
90. STEINMANN, H.,
KICHERER, H.P. Einführung in die betriebswirtschaftliche
Führungslehre - Der Managementprozeß
Nürnberg, 1977
91. TORRANCE, W.G.,
THOMAS, W.H.,
SACKETT, D.L. A Utility Maximization Model for Evalua-
tion of Health Care Programs,
Health Services Research, Vol. 7 (1972)
92. TREDE, M.,
KERSTING, K.-H.,
HOFFMEISTER, A. Das Pankreaskopfkarzinom
Diagnostik, Chirurgische Indikation und
Ergebnisse
Münch.med.Wschr. 119, Nr. 18, 617 (1977)

93. TRIFON, R.,
GAFNI, A. The Economics of Preventive Medicine:
The Case of Hypertension. Operations
Research, Statistics and Economics,
Mimeograph Series, No. 239
Haifa, Israel, 1979
94. TRUETT, J.,
CORNFIELD, J.,
KANDEL, W. A multivariate analysis of the risk of
coronary heart disease in Framingham.
Journal of Chronical Diseases 20, 511
(1967)
95. UNNA, P.G. Carcinome der Seemannshaut,
zit. in: W. GIBEL, H. BERNDT, T. SCHRAMM,
K.H. LOHS: Krebsverhütung und Umweltschutz
Jena 18 (1976)
96. UNNA, P.G. Histologie der Hautkrankheiten,
Berlin, 1894
97. VAN DER GAAG, I.,
RUITEN, F.F.H.,
VAN PRAAG, B.N.S. Determinants of Hospital Utilization,
Health Services Research, Vol. Nr. 3 (1975)
98. VAN DER WAERDEN, B.L. Mathematische Statistik,
Berlin - Heidelberg, 1971
99. VOLKMAN, R. Über Teer- und Rußkrebs.
Verh. dtsh. Ges. Chir. 3 (1874)
100. WALTER, S.D. The distribution of Levin's measure
of attributable Risk,
Biometrika 62, 829 (1975)
101. WEBER, E. Grundriß der biologischen Statistik
Stuttgart, 1972

A N H A N G

Das Computerprogramm Risiko

1. Modell der multivariaten statistischen Risikoanalyse nach CORNFIELD

Expositionsvektor $X = (X_1, X_2, \dots, X_m)$

Multivariate Häufigkeitsverteilungen der beiden Vergleichsgruppen der Krebs- bzw. Nichtkrebstodesfälle:

$$f_1(X_1, \dots, X_m) \quad \text{und} \quad f_2(X_1, \dots, X_m)$$

Zahl der Krebsfälle einer bestimmten Lokalisation: N_1

Zahl der Fälle in der Kontrollgruppe: N_2

a-priori Wahrscheinlichkeit für die Gruppe der Krebstodesfälle:

$$p = \frac{N_1}{N_1 + N_2}$$

Individuelles Risiko für die Krebserkrankung K (nach BAYES):

$$P(K | X_1, \dots, X_m) = \frac{1}{1 + \frac{1-p}{p} \frac{f_2(X_1, \dots, X_m)}{f_1(X_1, \dots, X_m)}}$$

Umformung bei gegebenen Voraussetzungen:

$$\frac{1-p}{p} \frac{f_2(X_1, \dots, X_m)}{f_1(X_1, \dots, X_m)} = e^{-(a + \sum_{i=1}^m b_i X_i)}$$

Ergibt für das individuelle Risiko für die Krebserkrankung K:

$$P(K | X_1, \dots, X_m) = \frac{1}{1 + e^{-(a + \sum_{i=1}^m b_i X_i)}}$$

Dabei sind a und b_i ($i=1, \dots, m$) die Koeffizienten der linearen Diskriminanzfunktion:

$$D(X_1, \dots, X_m) = a + \sum_{i=1}^m b_i X_i$$

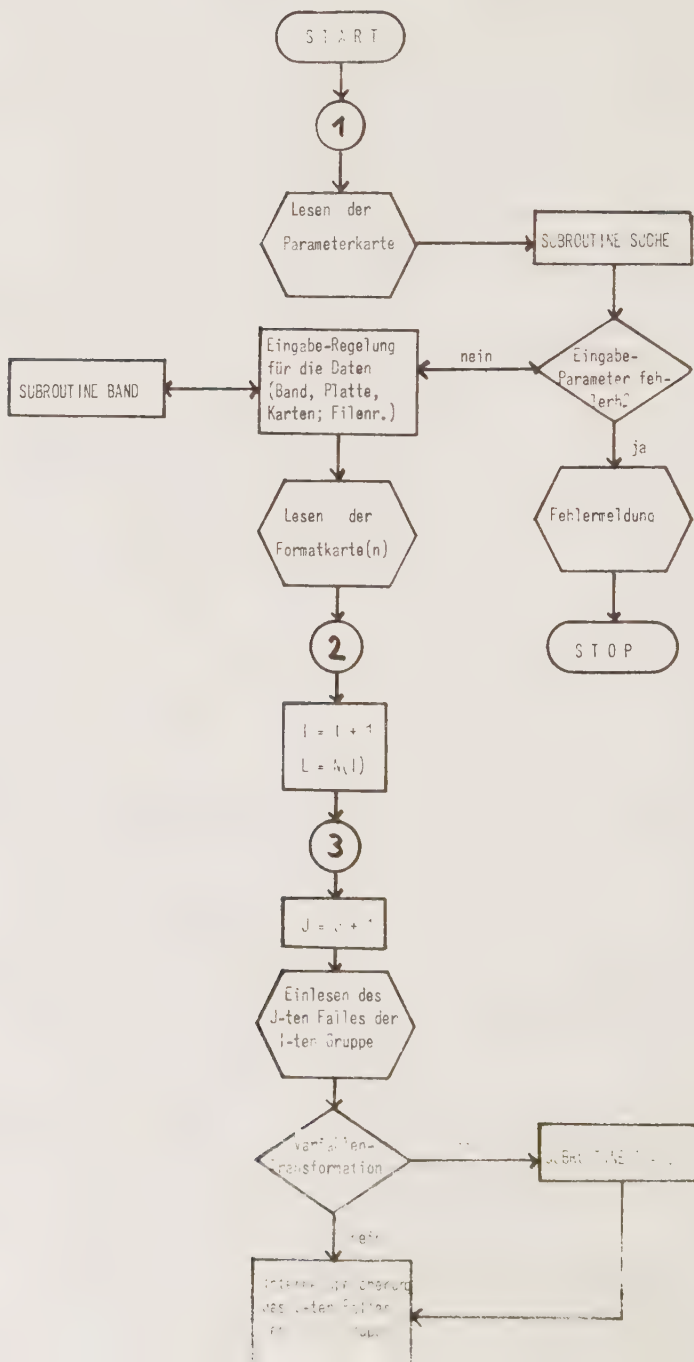
Standardabweichung der Koeffizienten b_i - wobei $\Lambda = (\Lambda_{ij})$ die Inverse der gemeinsamen Kovarianzmatrix ist:

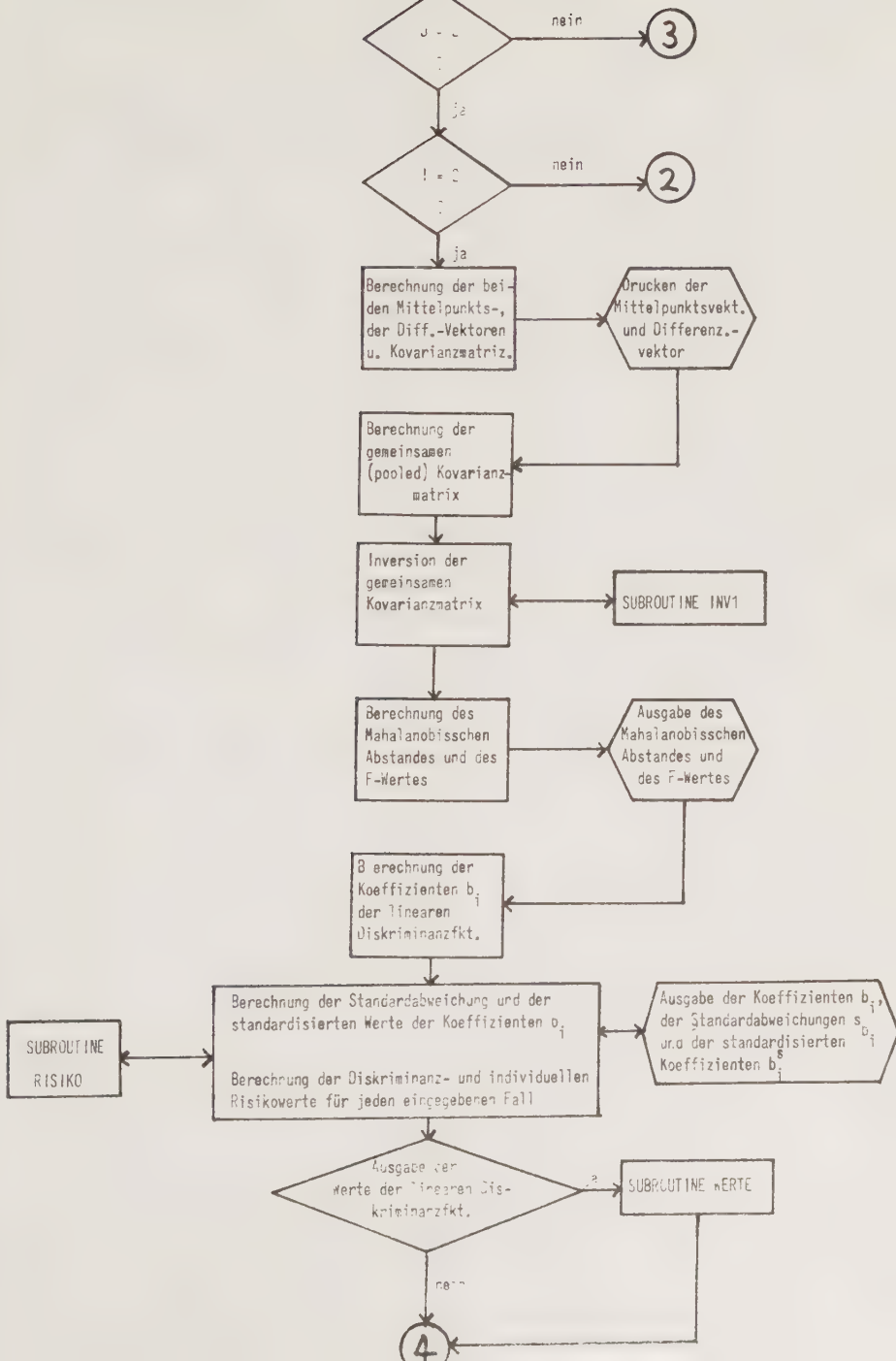
$$s_{b_i} = \sqrt{\Lambda_{ii} \left(\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2} \right)}$$

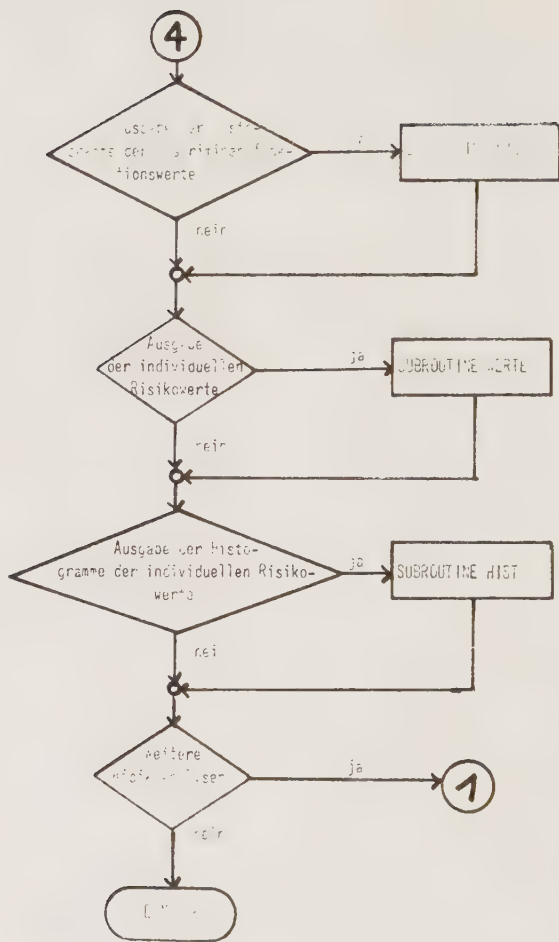
Standardisierter Risikokoeffizient für die Stoffgruppe i:

$$b_i^S = b_i / s_{b_i}$$

2. Flußdiagramm für die Risikoanalyse







3. Programmsteuerkarten

3.1 RUFE-Karte:

Die RUFE-(oder Überschrifts-) Karte trägt zur Identifizierung in den ersten vier Spalten stets den Text "RUFE". Die Spalten 5 bis 10 sollten zur Abgrenzung der Eintragung RUFE gegen die Überschrift frei bleiben. In die restlichen Spalten kann der Benutzer eine beliebige Überschrift einlochen. Sie wird bei der Ausgabe ausgedruckt.

3.2 PARAMETER-Karte:

Die Parameter-Karte ist in 15 fünfspaltige Felder eingeteilt. Die ersten 5 Spalten enthalten zur Kennzeichnung den Text "PARAM". In den restlichen Feldern, beginnend mit Spalte 6 bis 10, wird jeweils ein Parameter eingetragen. Alle Lochungen in diese Felder sind stets rechtsbündig vorzunehmen. Keine Lochung ("Blank") und die Lochung 0 sind dabei gleichbedeutend.

Spalte	Lochung und Bedeutung der Spaltenfelder P1-P15	
1-5	P1=PARAM	Die Zeichen PARAM
6-10	P2	Anzahl der ursprünglichen Variablen pro Fall $1 \leq P2 \leq 50$
11-15	P3	Anzahl der Fälle der 1. Gruppe $P3 \leq 3000$
16-20	P4	Anzahl der Fälle der 2. Gruppe $P4 \leq 3000$
21-25	P5=C	Keine Formatkarte
		Binär-verschlüsselte Dateneingabe
	>0 *	Anzahl der Formatkarten

Spalte	Lochung und Bedeutung der Spaltenfelder	
26-30	P6=0 *	Dateneingabe über Lochkarten
	=nn	Logische Nr. der Eingabeeinheit (File- oder SCR-Nummer) $20 \leq P6 \leq 40$
31-35	P7=0	Keine Transformation
	>0 *	Anzahl der Transformationen $P7 \leq 50$
36-40	P8	Anzahl der nach Ausführung sämtlicher Transformationen in die Berechnung eingehenden Variablen minus Anzahl der ursprünglichen Variablen $1 \leq P2 + P8 \leq 50$
41-45	P9=0	keine Ausgabe der sortierten Diskriminanzwerte
	=1	Ausgabe der sortierten Diskriminanzwerte
46-50	P10=0	keine Ausgabe der Histogramme der Diskriminanzwerte
	=1	Ausgabe der Histogramme, wobei die Skala in P11 Klassen eingeteilt wird
51-55	P11>0	Anzahl der Klassen für die Histogramme (nur für P10=1 von Bedeutung)
	=0	Ist P10=1 und P11=0, so wird per Programm P11=10 gesetzt.
56-60	P12 =0	keine Ausgabe der sortierten individuellen Risikowerte
	=1	Ausgabe der sortierten individuellen Risikowerte
61-65	P13 =0	keine Ausgabe der Histogramme der individuellen Risikowerte
	=1	Ausgabe der Histogramme, wobei die Skala in P14 Klassen eingeteilt wird
66-70	P14>0	Anzahl der Klassen für die Histogramme (nur für P13 = 1 von Bedeutung)
	=0	Ist P13=1 und P14=0, so wird per Programm P14=10 gesetzt.

Spalte	Lochung und Bedeutung der Spaltenfelder	
71-75	P15=0	Ausgabe der meisten Ergebnisse im F-Format
	=1	Ausgabe der meisten Ergebnisse im E-Format

Die mit einem * versehenen Angaben erfordern weitere Programmsteuerkarten.

3.3 TRANSFORMATIONS-Karte (n): nur vorhanden, falls P7 der Parameterkarte >0;
benötigte Anzahl: P7.

3.4 FORMAT-Karte (n): nur vorhanden, falls P5 der Parameterkarte >0;
benötigte Anzahl: P5

3.5 Datenkarten: nur vorhanden, falls P6 der Parameterkarte =0
benötigte Anzahl:
(Anzahl der Datenkarten pro Fall)
 $x (P3 + P4)$

Die Daten müssen für beide Gruppen genau in dem angegebenen Format (F-Format) abgelocht werden, und zwar zuerst die P3 Fälle der 1. Gruppe und dann die P4 Fälle der 2. Gruppe.

3.6 ENDE-Karte: Immer vorhanden; die ersten vier Spalten der Karte enthalten den Text "ENDE".

Das Programm benötigt intern zwei Dateien (Arbeitsdateien, Dateinummern 12 und 13), die je nach Rechenanlage vereinbart werden müssen. Diese werden vom Programm binär beschrieben und binär gelesen, wobei der Umfang sich aus der Anzahl der Fälle und der Anzahl der Variablen pro Fall ergibt.

4. Programmausgabe

Zunächst werden von diesem Programm einige Eingabedaten zur Kontrolle ausgegeben, und zwar die jeweiligen Stichprobenumfänge der 1. und 2. Gruppe, die Nummer der Eingabedatei, die Anzahl der ursprünglichen Variablen, die Anzahl der durch Transformationen hinzugefügten Variablen und die Formatkarte(n).

Als erstes Ergebnis werden die Mittelwerte aller Variablen pro Gruppe und die Differenz dieser Mittelwerte ausgedruckt, so dann der Mahalanobische Abstand mit zugehörigen F-Prüfwert zum Test gegen Null. Anschließend berechnet das Programm die Koeffizienten b_i der linearen Diskriminanzfunktion, deren Standardabweichungen s_{b_i} und daraus die standardisierten Risikokoeffizienten b_i^s und gibt diese drei Größen pro Variable (Risikofaktor) in einer Tabelle aus.

Die folgenden Ergebnisse kann sich der Anwender wahlweise ausdrucken lassen (siehe 3. Programmsteuerkarten):

- a) Sortierte Diskriminanzwerte für beide Gruppen
- b) Histogramme der Diskriminanzwerte für beide Gruppen
- c) Sortierte individuelle Risikowerte für beide Gruppen
- d) Histogramme der Risikowerte für beide Gruppen

Es besteht die Möglichkeit, bei den Histogrammen die Anzahl der Klassen selber zu bestimmen. Ist dies nicht erwünscht, wählt das Programm automatisch 10 Klassen.

Werden die sortierten Diskriminanz- bzw. Risikowerte ausgegeben, so berechnet das Programm zusätzlich noch die Mittelwerte, die Varianzen und die Standardabweichungen für diese Werte pro Gruppe und druckt diese 6 Größen aus.

5. Protokoll

```

004000000000 RISKOFANALYSE FUER ZWEI GRUPPEN
009000000000
014000000000 VERFAHREN: J. CORNFELD
019000000000
024000000000 PROGRAMMIERUNG: C. DUHME (INSTITUT FUER MEDIZINISCHE STATISTIK UND
029000000000 DOKUMENTATION DER UNIVERSITAET ERLANGEN-NUERNBERG)
034000000000
039000000000 PROGRAMMVERSION VOM MAERZ 1978
044000000000
049000000000
059000000000 ADAPTIERT AUF DIE TR440 DES REGIONALEN RECHENZENTRUMS ERLANGEN
064000000000
069000000000 DAS PROGRAMM BESTIMMT MIT HILFE DER LINEAREN DISKRIMINANZFUNKTION
074000000000 (ZUR TRENNUNG ZWEIER NORMALVERTEILTER GRUPPEN MIT GLEICHER
079000000000 KOVARIANZMATRIX UND VERSCHIEDENEN MITTELWERTEN)
084000000000 STANDARDISIERTE KOEFFIZIENTEN ZUR BEURTEILUNG VON RISKFAKTOREN
08900000
09400000 DIMENSION ST(50),SA(50),SI(50)
09900000 DIMENSION ITHC(50),NTV(50),NV1(50),V2(50),N(2),Z(50)
10400000 DIMENSION MEDE(50),XB(50),XM(50,2),XM1(50),XM2(50)
10900000 DIMENSION C(50,50,2),C1(50,50),C2(50,50),ZZ(50)
11400000 DIMENSION MMM(14),IFORM(100),RIS(3000,2),DIS(3000,2)
11900000 COMMON IDENT(19)
124000000000 EQUIVALENCE (XM,XM1),(XM(51),XM2),(C,C1),(C(2501),C2)
12900000
13400000 LF5=12
13900000 LF6=13
14400000 MARKE5=1
14900000 NEAND=0
15400000 1 CALL SUCHF (MMM,14,MARKE5,NEAND,IFORM,IFORM2)
15900000 9999 NV = MMM(1)
16400000 N1 = MMM(2)
16900000 N2 = MMM(3)
17400000 NFORM = MMM(4)
17900000 NEA = MMM(5)
18400000 NT = MMM(6)
18900000 NVN = MMM(7)
19400000 NWE1 = MMM(8)
19900000 NH11 = MMM(9)
20400000 KL = MMM(10)
20900000 NWE2 = MMM(11)
21400000 NH12 = MMM(12)
21900000 KM = MMM(13)
2200000 NAUS = MMM(14)
22200000 WRITE(6,777)NMN
22400000 777 FORMAT(5X,14I5)
22900000 MARKE1=0
23400000 REWIND LF5
23900000 REWIND LF6
24400000 IF(KL) 70,70,71
24900000 70 KL=10
25400000 71 CONTINUE
25900000 IF(K1) 72,72,73
26400000 72 KM=10
26900000 73 CONTINUE
27400000 PRINT 1001
27900000 1001 FORMAT(1+1)
284000000000 PRINT 1002
28900000 PRINT 1004,(IDENT(J),J=1,19)
29400000 IF (NT) 11,10,11
29900000 10 NVN=0
30400000 11 NVAE=NV+NVN
30900000 PRINT 1005,N1,N2,NEA,NV,NVN,NVAE,NT

```

```

03140000 CALL FAND(NFA,NFAND,MARKE5,NFORM)
03190000 IF (MARKE5) 1101,1101,1101
03240000 1101 CALL FELER1 (MMM,14,MARKE5,NFAND,3,IFCZ)
03290000 GOTO 9999
03340000 1100 IF (N1.LE.3000.AND.N2.LE.3000) GOTO 1103
03390000 CALL FELER1 (MMM,14,MARKE5,NFAND,4,IFCZ)
03440000 GOTO 9999
03490000 1103 IF(NT) 920,15,12
03540000CCCC TRAFO - KARTEN VERARBEITEN
03590000 12 IF(NT.LE.50) GOTO 13
03640000 920 CALL FELER1 (MMM,14,MARKE5,NFAND,5,IFCZ)
03690000 GOTO 9999
03740000 13 DO 14 I=1,NT
03790000 READ 1006,ITRC(I),NTV(I),NV1(I),V2(I)
03840000 IF(ITRC(I).LE.20.AND.NTV(I).LE.50.AND.NV1(I).LE.50)GOTO 1
03890000 CALL FELER2 (MMM,14,MARKE5,NFAND,6,I1)
03940000 II=I
03990000 GOTO 9999
04040000 14 PRINT 1007,I,ITRC(I),NTV(I),NV1(I),V2(I)
04090000 MARKE1=1
04140000 15 IF(NVAR.LE.50) GOTO 16
04190000 CALL FELER1 (MMM,14,MARKE5,NFAND,7,IFCZ)
04240000 GOTO 9999
04290000 16 IF(NFORM) 190,17,19
04340000CCCC FORMAT - KARTEN VERARBEITEN
04390000 17 IF(MARKE5-3) 190,18,190
04440000 18 PRINT 1008,NRA
04490000 GOTO 22
04540000 19 IF(NFORM.LE.5)GOTO 20
04590000 190 CALL FELER1 (MMM,14,MARKE5,NFAND,8,IFCZ)
04640000 GOTO 9999
04690000 20 PRINT 1009,NFORM
04740000 DO 21 I=1,NFORM
04790000 K=(I-1)*20+1
04840000 J=I*20
04890000 READ (5,1003)(IFORM(KK),KK=K,J)
04940000 21 PRINT 1010,I,(IFORM(KK),KK=K,J)
04990000 22 N(1)=N1
05040000 N(2)=N2
05090000 DO 224 I=1,2
05140000 DO 224 J=1,NVAR
05190000 XM(J,I)=0.
05240000 DO 224 K=1,NVAR
05290000 224 C(J,K,I)=0.
05340000 NZ=0
05390000CCCC EINLESEN ALLES FAELLE
05440000 DO 29 I=1,2
05490000 NZ=NZ+1
05540000 L=N(I)
05590000 DO 29 J=1,L
05640000 GOTO (23,24,25),MARKE5
05690000 23 READ IFORM,(XD(K),K=1,NV)
05740000 GOTO 26
05790000 24 READ (NFA,IFORM) (XD(K),K=1,NV)
05840000 GOTO 26
05890000 25 READ (NFA) (XD(K),K=1,NV)
05940000 26 IF(MARKE1) 28,28,27
05990000 27 CALL TRAFO(XD,ITRC,NTV,NV1,V2,NT,NF)
06040000 IF (NT) 270,270,271
06090000 271 IF (MF.NE.1) GOTO 28
06140000 270 CALL FELER2 (MMM,14,MARKE5,NFA,L,1,N2)
06190000 GOTO 9999
06240000 28 DO 280 K=1,NVAR
06290000 XM(K,I)=XM(K,I)+XD(K)

```

```

06340000 280 CONTINUE
06390000 29 WRITE (LF5) (XD(K),K=1,NVAR)
06440000 END FILE LF5
06490000 REWIND LF5
06540000CCCC BILDEN DES DIFFERENZENVORTEILS UND DER KOVARIANZMATRIZEN
06590000C
06640000 DO 102 I=1,2
06690000 DO 102 K=1,NVAR
06740000 102 XM(K,I) = XM(K,I)/N(I)
06790000 DO 290 I=1,2
06840000 Y=N(I)
06890000 DO 290 II=1,M
06940000 READ (LF5) (XD(K),K=1,NVAR)
06990000 DO 290 J=1,NVAR
07040000 DO 290 K=J,NVAR
07090000 C(J,K,I)=C(J,K,I)+((XD(J)-XM(J,I))*(XD(K)-XM(K,I)))
07140000 290 C(K,J,I)=C(J,K,I)
07190000 DO 103 I=1,NVAR
07240000 103 XD(I)=XM1(I)-XM2(I)
07290000 PRINT 1900
07340000 DO 104 J=1,NVAR
07390000 104 PRINT 2000 ,J,(XM(J,I),I=1,2),XI(J)
07440000 NDIV=N1-1
07490000 I=1
07540000 NDIV=N2-1
07590000 I=2
07640000 NDIV=N1+N2-2
07690000 DO 108 I=1,NVAR
07740000 DO 108 J=1,NVAR
07790000 C1(I,J)=(C1(I,J)+C2(I,J))/NDIV
07840000 108 C2(I,J)=C1(I,J)
07890000CCCC
07940000CCCCC VORBESETZEN EINES FUCHHALTERS DER VARIABLENNUMMERN
07990000C
08040000 DO 109 I=1,NVAR
08090000 109 ITRC(I)=I
08140000 IA=1
08190000CCCC
08240000CCCCC SCHLEIFE UEBER DIE ANZAHL DER EINGEHENDEN VARIABLEN
08290000C
08340000 I=NVAR
08390000 DMAX=0.
08440000 PRINT 1013,NVAR
08490000 NNVAR=NVAR
08540000 CALL INDEX(I,NNVAR)
08590000CCCCC INVERTIERUNG UND BERECHNUNG DES MAXIM. ABSTANDES
08640000CCCCC UND DES F-WERTES
08690000 CALL INV1 (I,C2,I,1.(E-74,PIV)
08740000 IF (PIV) 1311,1311,1312
08790000 1311 CALL FELEP1 (MMM,14,MARKES,MEANE,12,IF(Z)
08840000 GOTO 9909
08890000 1312 D2=0.
08940000 DO 133 J=1,I
08990000 S=0.
09040000 DO 132 K=1,I
09090000 132 S=S+C2(J,K)*XI(K)
09140000 D2=D2+S*Xf(J)
09190000 133 Z(J)=S
09240000 D2=S*RT(D2)
09290000 IFR=N1+N2-I-1
09340000 FF=IFR
09390000 FF=D2*(FF/I)+(42/(FF+1-1.))*(FF/(FF+1.))
09440000 IF (KAUS) 1321,1321,1321
09490000 1330 PRINT 1011,I,J,IFR,FF

```

```

09540000 1331 CONTINUE
09590000 1331 PRINT 1019,D2,1,IFR,FF
09640000 1332 CONTINUE
09690000 DO 4002 IL=1,NVAR
09740000 SI(IL)=C2(IL,IL)
09790000 4002 CONTINUE
09840000
09890000
09940000 ALFDEF DES UNTERFRAGENWERTS FÜR K
09990000
10040000
10090000 CALL RISIKO(XM1,XM2,Z,SI,NVAR,N1,N2,DIS,RIS)
10140000
10190000
10240000 DO 140 J=1,NVAR
10290000 140 ZZ(J)=0.
10340000 DO 141 J=1,I
10390000 K=ITAC(J)
10440000 141 ZZ(K)=Z(J)
10490000
10540000 AUSGABE DER WERTE DER DISKRIMINANZFUNKTION
10590000
10640000 WRITE(6,778)NWE1
10690000 778 FORMAT(10X,I5)
10740000 IF(NWE1) 142,143,142
10790000 142 WRITE (LF6) ((C1(K,J),K=1,NVAR),J=1,NVAR)
10840000 REWIND LF6
10890000 REWIND LF5
10940000 PRINT 1400
10990000 CALL WERTE(N1,N2,NVAR,DIS)
11040000 143 CONTINUE
11090000
11140000 AUSGABE DER HISTOGRAMME DER DISKRIMINANZWERTE
11190000
11240000 WRITE(6,778)NHI1
11290000 IF(NHI1) 144,145,144
11340000 144 PRINT 1403
11390000 CALL HIST(N1,N2,NVAR,DIS,K)
11440000 145 CONTINUE
11490000
11540000 AUSGABE DER INDIVIDUELLEN RISIKOWERTE
11590000
11640000 WRITE(6,778)NWE2
11690000 IF(NWE2) 146,147,146
11740000 146 PRINT 1406
11790000 CALL WERTE(N1,N2,NVAR,RIS)
11840000 147 CONTINUE
11890000
11940000 AUSGABE DER HISTOGRAMME DER RISIKOWERTE
11990000
12040000 WRITE(6,778)NHI2
12090000 IF(NHI2) 148,149,148
12140000 148 PRINT 1408
12190000 CALL HIST(N1,N2,NVAR,RIS,KM)
12240000 149 CONTINUE
12290000 PRINT (LF6) ((C1(K,J),K=1,NVAR),J=1,NVAR)
12340000 REWIND LF6
12390000
12440000
12490000
12540000 PROZENTAGE
12590000
12640000
12690000
12740000
12790000
12840000
12890000
12940000
12990000
13040000
13090000
13140000
13190000
13240000
13290000
13340000
13390000
13440000
13490000
13540000
13590000
13640000
13690000
13740000
13790000
13840000
13890000
13940000
13990000
14040000
14090000
14140000
14190000
14240000
14290000
14340000
14390000
14440000
14490000
14540000
14590000
14640000
14690000
14740000
14790000
14840000
14890000
14940000
14990000
15040000
15090000
15140000
15190000
15240000
15290000
15340000
15390000
15440000
15490000
15540000
15590000
15640000
15690000
15740000
15790000
15840000
15890000
15940000
15990000
16040000
16090000
16140000
16190000
16240000
16290000
16340000
16390000
16440000
16490000
16540000
16590000
16640000
16690000
16740000
16790000
16840000
16890000
16940000
16990000
17040000
17090000
17140000
17190000
17240000
17290000
17340000
17390000
17440000
17490000
17540000
17590000
17640000
17690000
17740000
17790000
17840000
17890000
17940000
17990000
18040000
18090000
18140000
18190000
18240000
18290000
18340000
18390000
18440000
18490000
18540000
18590000
18640000
18690000
18740000
18790000
18840000
18890000
18940000
18990000
19040000
19090000
19140000
19190000
19240000
19290000
19340000
19390000
19440000
19490000
19540000
19590000
19640000
19690000
19740000
19790000
19840000
19890000
19940000
19990000

```

```

1005 FORMAT(29HSTICHPROGRAMM FANG 1.GRUPPE =15/29HSTICHPROGRAMM FANG
540000 2GRUPPE =15/29HSTICHPROGRAMM FANG (LOG. NUMMER) =15/29HSTICHPROGRAMM FANG
590000 3NEINGABE)/29HSTICHPROGRAMM FANG DER URSPR. VARIABLEN=15/29HSTICHPROGRAMM FANG
640000 4 VARIABLEN=15/29HSTICHPROGRAMM FANG D. VARIABLEN INSGESAMT=15/29HSTICHPROGRAMM FANG
690000 5ANSFORMATIONEN=15)
740000 1006 FORMAT (5X,315,F10.0)
790000 1007 FORMAT(1X,13,24H-TE TRANSFORMATION TRANSF.CODE=,1,24H NEUE
840000 2RIAELENNR.=,13,26H NR.DER ALTEN VARIABLEN=,13,30H KONSTANTE
890000 3ER 2.VARIABLE)=,F10.4)
940000 1008 FORMAT(26HSTICHPROGRAMM FANG 1.GRUPPE =15/29HSTICHPROGRAMM FANG
990000 1009 FORMAT (29HSTICHPROGRAMM FANG DER URSPR. VARIABLEN=15/29HSTICHPROGRAMM FANG
1040000 1010 FORMAT (1X,11,18H-TE TRANSFORMATION TRANSF.CODE=,2,20H
1090000 1011 FORMAT(1X36(1H=))
1140000 1013 FORMAT(1H130X38HSTICHPROGRAMM FANG DER LINEAREN TRENNFKT. FUER 13, 9H V
1190000 2AELE/31X50(1H=)///)
1240000 1014 FORMAT(23HSTICHPROGRAMM FANG DER LINEAREN TRENNFKT. FUER 13, 9H V
1290000 1015 FORMAT(1X21(1H=)/23X38HSTICHPROGRAMM FANG DER LINEAREN TRENNFKT. FUER 13, 9H V
1340000 2 E18.10,5X29HEUKL. NORM VON (A*INV(A)-I) =F18.10/23X16HSTICHPROGRAMM FANG
1390000 3AND =E18.10//)
1440000 1016 FORMAT(///32HSTICHPROGRAMM FANG DER LINEAREN TRENNFKT. FUER 13, 9H V
1490000 1018 FORMAT(//5X16HSTICHPROGRAMM FANG DER LINEAREN TRENNFKT. FUER 13, 9H V
1540000 1019 FORMAT(//5X16HSTICHPROGRAMM FANG DER LINEAREN TRENNFKT. FUER 13, 9H V
1590000 1020 FORMAT (8X12,10X25I2)
1640000 1021 FORMAT(22HSTICHPROGRAMM FANG DER LINEAREN TRENNFKT. FUER 13, 9H V
1690000 1022 FORMAT(2X19(1H=))
1740000 1900 FORMAT(1H136X11HMittelwerte/37X11(1H=)////29X9H1. GRUPPE11X9H2.
1790000 2UPPE11X9HDIFFERENZ/18X3(11X9H-----)///)
1840000 2000 FORMAT(3X,15,10H. VARIABLE,3(5X,F15.6)//)
1890000 1400 FORMAT(1H1,25X,"WERTE DER DISKRIMINANZFUNKTION",1,24X,30(1H=)///
1940000 1X,"1-TE GRUPPE",22X,"2-TE GRUPPE",1,10H,"FANG",2(5X,"FALLNR. WEK
1990000 2ER DISKR.FKT.")//,1X,70(1H=))
2040000 1403 FORMAT(1H1,34X,"HISTOGRAMM DER WERTE DER DISKRIMINANZFUNKTION F
2090000 1 DIE EINGEGEBENEN FAELE",1,35X,74(1H=)////,34X,"1.GRUPPE",80X,"
2140000 2GRUPPE",1,34X,8(1H=),80X,8(1H=)////,7X,"KLASSENGRENZEN",11X,"ANZ.",
2190000 3X,"ANZ.",1,1X,132(1H=))
2240000 1406 FORMAT(1H1,25X,"INDIVIDUELLE KRANKHEITSRISIKEN",1,26X,30(1H=)///
2290000 1X,"1-TE GRUPPE",22X,"2-TE GRUPPE",1,10H,"FANG",2(5X,"FALLNR. IND
2340000 2 KRANK.RISIKO")//,1X,70(1H=))
2390000 1408 FORMAT(1H1,34X,"HISTOGRAMM DER INDIVIDUELLEN KRANKHEITSRISIKEN F
2440000 1 DIE EINGEGEBENEN FAELE",1,35X,74(1H=)////,34X,"1.GRUPPE",80X,"
2490000 2GRUPPE",1,34X,8(1H=),80X,8(1H=)////,7X,"KLASSENGRENZEN",11X,"ANZ.",
2540000 3X,"ANZ.",1,1X,132(1H=))
2590000 END
2640000
2690000
2740000
2790000
2840000
2890000
2940000000
2990000000
3040000000
3090000000
3140000000
3190000000
3240000000
3290000000
3340000000
3390000000
3440000000
3490000000
3540000000
3590000000
3640000000
3690000000
3740000000
3790000000
3840000000
3890000000
3940000000
3990000000
4040000000
4090000000
4140000000
4190000000
4240000000
4290000000
4340000000
4390000000
4440000000
4490000000
4540000000
4590000000
4640000000
4690000000
4740000000
4790000000
4840000000
4890000000
4940000000
4990000000
5040000000
5090000000
5140000000
5190000000
5240000000
5290000000
5340000000
5390000000
5440000000
5490000000
5540000000
5590000000
5640000000
5690000000
5740000000
5790000000
5840000000
5890000000
5940000000
5990000000
6040000000
6090000000
6140000000
6190000000
6240000000
6290000000
6340000000
6390000000
6440000000
6490000000
6540000000
6590000000
6640000000
6690000000
6740000000
6790000000
6840000000
6890000000
6940000000
6990000000
7040000000
7090000000
7140000000
7190000000
7240000000
7290000000
7340000000
7390000000
7440000000
7490000000
7540000000
7590000000
7640000000
7690000000
7740000000
7790000000
7840000000
7890000000
7940000000
7990000000
8040000000
8090000000
8140000000
8190000000
8240000000
8290000000
8340000000
8390000000
8440000000
8490000000
8540000000
8590000000
8640000000
8690000000
8740000000
8790000000
8840000000
8890000000
8940000000
8990000000
9040000000
9090000000
9140000000
9190000000
9240000000
9290000000
9340000000
9390000000
9440000000
9490000000
9540000000
9590000000
9640000000
9690000000
9740000000
9790000000
9840000000
9890000000
9940000000
9990000000

```

```

1569000000
157400000000 BE-RECHNEN VON MITTELWERT UND STANDARDABWEICHUNG
1579000000
1584000000 X1=0.
1589000000 DO 200 I=1,N1
1594000000 200 X1=X1 + Z(I,1)
1599000000 X1=X1/N1
1604000000 X2=0.
1609000000 DO 201 I=1,N2
1614000000 201 X2=X2 + Z(I,2)
1619000000 X2=X2/N2
1624000000 S1=0.
1629000000 DO 202 I=1,N1
1634000000 202 S1=S1+(Z(I,1)-X1)**2
1639000000 S2=0.
1644000000 DO 203 I=1,N2
1649000000 203 S2=S2+(Z(I,2)-X2)**2
1654000000 S1=S1/(N1-1.)
1659000000 S2=S2/(N2-1.)
16640000000000 SORTIEREN NACH GROESSE
1669000000 DO 3 I=1,2
1674000000 NE=N(I)
1679000000 DO 3 J=1,NE
1684000000 3 NZ(J,I)=J
1689000000 DO 7 I=1,2
1694000000 NN=N(I)
1699000000 NE=NN-1
1704000000 DO 7 J=1,NE
1709000000 L=J
1714000000 NA=J+1
1719000000 DO 5 K=NA,NN
1724000000 IF(Z(K,I).GT.Z(L,I)) GOTO 5
1729000000 L=K
1734000000 5 CONTINUE
1739000000 IF(L=J) 7,7,6
1744000000 6 S=Z(J,I)
1749000000 Z(J,I)=Z(L,I)
1754000000 Z(L,I)=S
1759000000 NA=NZ(J,I)
1764000000 NZ(J,I)=NZ(L,I)
1769000000 NZ(L,I)=NA
1774000000 7 CONTINUE
17790000000000 AUSGABE DER WERTE
1784000000 I=1
1789000000 J=1
1794000000 L=0
1799000000 L=L+1
1804000000 IF(Z(I,1).GT.Z(J,2)) GOTO 12
1809000000 PRINT 101,L,NZ1(I),Z(I,1)
1814000000 I=I+1
1819000000 IF(I=NN1) 5,5,11
1824000000 11 DO 11 I=J,N2
1829000000 L=L+1
1834000000 11 PRINT 102,L,NZ2(I),Z(I,1)
1839000000 GOTO 140
1844000000 12 PRINT 102,I,NZ2(J),Z(J,1)
1849000000 J=J+1
1854000000 IF(J=NN2) 5,5,11
1859000000 11 DO 14 J=I,N1
1864000000 L=L+1
1869000000 14 PRINT 101,L,NZ1(J),Z(J,1)
1874000000 I=I+1
1879000000 J=2
1884000000 PRINT 104,I,X1,J,X2,I,X1

```

```

S1=SGRT(S1)
S2=SGRT(S2)
PRINT 105,I,S1,J,S2
040000 101 FORMAT(1X14,7X14,F27.8)
090000 102 FORMAT(1X14,40X14,F27.8)
140000 104 FORMAT(///1X2(10HMITTELWERT12,10H. GRUPPE = F15.8,7X)//2(4X7H
190000 2ANZ12,10H. GRUPPE = F15.8,6X))
240000 105 FORMAT(1X2(10HSTAND.45H.12,10H. GRUPPE = F15.8,7X))
290000 RETURN
340000 END
390000
440000
490000
540000
590000
640000 SUBROUTINE HIST(N1,N2,NV,Z,KL)
690000CC
740000CC DAS UNTERPROGRAMM HIST DRUCKT DAS HISTOGRAMM DER WERTE DER BEIDEN
790000CC GRUPPEN AUS, DIE IM UNTERPROGRAMM WERTE DER GRÖSSE NACH
840000CC ANGEORDNET WORDEN SIND.
890000CC
940000 DIMENSION Z(3000,2),N(2),IZA(93),IFO(15)
990000 DATA IZA/4H 1(1,4H 2(1,4H 3(1,4H 4(1,4H 5(1,4H 6(1,4H 7(1,4H 8(
030000 14H 9(1,4H10(1,4H11(1,4H12(1,4H13(1,4H14(1,4H15(1,4H16(1,4H17(1,
080000 24H18(1,4H19(1,4H20(1,4H21(1,4H22(1,4H23(1,4H24(1,4H25(1,4H26(1,
130000 34H27(1,4H28(1,4H29(1,4H30(1,4H31(1,4H32(1,4H33(1,4H34(1,4H35(1,
180000 44H36(1,4H37(1,4H38(1,4H39(1,4H40(1,4H41(1,4H42(1,4H43(1,4H44(1,
230000 54H45(1,4H46(1,4H47(1,4H48(1,4H49(1,4H50(1,4H51(1,4H52(1,4H53(1,
280000 64H54(1,4H55(1,4H56(1,4H57(1,4H58(1,4H59(1,4H60(1,4H61(1,4H62(1,
330000 74H63(1,4H64(1,4H65(1,4H66(1,4H67(1,4H68(1,4H69(1,4H70(1,4H71(1,
380000 84H72(1,4H73(1,4H74(1,4H75(1,4H76(1,4H77(1,4H78(1,4H79(1,4H80(1,
430000 94H81(1,4H82(1,4H83(1,4H84(1,4H85(1,4H86(1,4H87(1,4H88(1,4H89(1,
480000 X4H90(1,4H91(1,4H92(1,4H93(1/
530000 DATA IFO/59H(1X,F10.4,4H =Z<,F11.4,I5,2H I,(1H=), (1H) , (1H=)
580000 1I,I5)/
630000 DATA NBLANK /4H /,ISO1/4HH=),/,ISO2/4HH ),/
680000 ZMIN=AMIN1(Z(1,1),Z(1,2))
730000 ZMAX=AMAX1(Z(N1,1),Z(N2,2))
780000 S=((ZMAX-ZMIN)*101)/(KL*100)
830000CCCC HISTOGRAMM
880000 M1=1
930000 M2=1
980000 K1=1
030000 K2=1
080000 DO 32 I=1,KL
130000 NN=0
180000 NE=0
230000 ZMAX=ZMIN+S
280000 GO TO (15,18),M1
330000 15 DO 16 J=K1,M1
380000 IF(Z(J,1) .GE. ZMAX) GO TO 17
430000 16 CONTINUE
480000 NE=N1-K1+1
530000 M1=2
580000 GO TO 18
630000 17 NE=J-K1
680000 M1=J
730000 18 GO TO (19,20),M2
780000 19 DO 20 J=M1,M2
830000 IF(Z(J,2) .GE. ZMAX) GO TO 21
880000 20 CONTINUE
930000 NN=N2-K2+1
980000 M2=2
030000 GO TO 22
080000 22

```

```

22080000 21 NN=J-K2
22130000 K2=J
22180000 22 IF (NF+NN-93) 24,23,23
22230000 23 IFO(8)=IZA(93)
22280000 IFO(10)=NBLANK
22330000 IFO(11)=NBLANK
22380000 IFO(12)=NBLANK
22430000 IFO(13)=NBLANK
22480000 GOTO 31
22530000 24 IF (NN) 25,25,26
22580000 25 IFO(12)=NBLANK
22630000 IFO(13)=NBLANK
22680000 GOTO 27
22730000 26 IFO(12)=IZA(NN)
22780000 27 IF (NF) 28,28,29
22830000 28 IFO(8)=NBLANK
22880000 IFO(9)=NBLANK
22930000 GOTO 30
22980000 29 IFO(8)=IZA(NF)
23030000 30 NA=93-NN-NE
23080000 IFO(10)=IZA(NA)
23130000 31 PRINT IFO,ZMIN,ZMAX,NF,NN
23180000 ZMIN=ZMAX
23230000 IFO(9)=IS01
23280000 IFO(13)=IS01
23330000 32 IFO(11)=IS02
23380000 RETURN
23430000 END
23480000
23530000
23580000
23630000
23680000

```

```

23730000 * SUBROUTINE EUKL(C1,C2,N,T)
23780000 DIMENSION C1(50,50),C2(50,50)
23830000 T=0.
23880000 DO 3 I=1,N
23930000 DO 3 J=1,N
23980000 S=0.
24030000 DO 1 K=1,N
24080000 1 S=S+C1(I,K)*C2(K,J)
24130000 IF (I-J) 3,2,3
24180000 2 S=S-1.
24230000 3 T=T+S**2
24280000 RETURN
24330000 END
24380000
24430000
24480000
24530000
24580000

```

```

24630000 SUBROUTINE INV1 (N,A,D,E,P)
24680000 DIMENSION A(50,50),PIZ(100),FIS(100),L(100),V(100)
24730000 DO 200 I=1,N
24780000 R=A(I,1)
24830000 DO 210 K=2,N
24880000 IF (ABS(A(I,K)) - ABS(A(I,1))) 21,21,1
24930000 200 R=A(I,K)
24980000 210 CONTINUE
25030000 F1(I) = 1./R
25080000 DO 20 K=1,N
25130000 IF (PIZ(I)-1.) 230,200,230
25180000 230 A(I,K) = FIZ(I)* A(I,K)
25230000 200 CONTINUE

```

```

80000 DO 240 K=1,N
30000 R=A(1,K)
80000 IF (R-1.) 250,290,290
30000 290 PISP(K) =1.
80000 GO TO 240
30000 250 DO 260 I=2,N
80000 IF (A(I,K) -1.) 270,290,290
30000 270 IF (ABS(R) - ABS(A(I,K))) 280,240,260
80000 280 P=A(I,K)
30000 260 CONTINUE
80000 PISP(K) =1./R
30000 DO 540 I=1,N
80000 A(I,K) =A(I,K)* PISP(K)
30000 540 CONTINUE
80000 240 CONTINUE
30000 D=1.0
80000 P=1.0074
30000 DO 80 K=1,N
80000 L(K)=K
30000 M(K)=K
80000 BIGA = A(K,K)
30000 DO 20 I=K,N
80000 DO 20 J=K,N
30000 IF (ABS(BIGA) - ABS(A(I,J))) 10,20,20
80000 10 BIGA=A(I,J)
30000 L(K)=I
80000 M(K)=J
30000 20 CONTINUE
80000 IF (ABS(BIGA) - P) 26,27,27
30000 26 P= ABS(BIGA)
80000 27 IF (ABS(BIGA) - ABS(E)) 31,21,27
30000 21 PRINT 22,K,E
80000 22 FORMAT(1X,13,10H. PIVOT ' ,D17.10,5X,25HRECHNUNG WIRD ABGEBOCHEN
30000 P = 0.
80000 D = 0.
30000 RETURN
80000 23 J=L(K)
30000 IF(L(K)-K) 35,35,25
80000 25 DO 30 I=1,N
30000 H = -A(K,I)
80000 A(K,I)=A(J,I)
30000 30 A(J,I) = H
80000 35 I=M(K)
30000 IF (M(K)-K) 45,45,37
80000 37 DO 40 J=1,N
30000 H = -A(J,K)
80000 A(J,K)=A(J,I)
30000 40 A(J,I) =H
80000 45 DO 55 I=1,N
30000 IF (I-K) 50,55,50
80000 50 A(I,K)=A(I,K)/(-A(K,K))
30000 55 CONTINUE
80000 DO 65 I=1,N
30000 DO 65 J=1,N
80000 IF (I.EQ.K.OR.J.EQ.K) GO TO 67
30000 A(I,J)=A(I,K)*A(K,J)+A(I,J)
80000 65 CONTINUE
30000 DO 75 J=1,N
80000 IF (J-K) 70,75,70
30000 70 A(K,J)=A(K,J)/A(K,K)
80000 75 CONTINUE
30000 D=D*A(K,K)
80000 A(K,K)=1.0/A(K,K)
30000 80 CONTINUE

```

```

28480000      IN=N-1
28530000      DO 76 I=1,IN
28580000      NR=M(I)
28630000      IK=I+1
28680000      DO 76 K=IK,N
28730000      IF (NR-M(K)) 76,76,77
28780000  77  D=D*(-1.)
28830000  76  CONTINUE
28880000      IN = N-1
28930000      DO 276 I=1,IN
28980000      NR=L(I)
29030000      IK=I+1
29080000      DO 276 K=IK,N
29130000      IF (NR-L(K)) 276,276,277
29180000  277  D=D*(-1.)
29230000  276  CONTINUE
29280000      DO 81 K= 1,N
29330000  81  D=D/(FIZ(K)*FISP(K))
29380000      K=N
29430000  100  K= K-1
29480000      IF (K) 150,150,103
29530000  103  I= L(K)
29580000      IF (I-K) 120,120,105
29630000  105  DO 110 J=1,N
29680000      H = A(J,K)
29730000      A(J,K)=-A(J,I)
29780000  110  A(J,I) = H
29830000  120  J= M(K)
29880000      IF (J-K) 100,100,125
29930000  125  DO 130 I=1,N
29980000      H = A(K,I)
30030000      A(K,I)=-A(J,I)
30080000  130  A(J,I) = H
30130000      GO TO 100
30180000  150  DO 310 I=1,N
30230000      DO 310 K=1,N
30280000      IF(PISP(I)-1.) 320,310,320
30330000  320  A(I,K)=PISP(I)*A(I,K)
30380000  310  CONTINUE
30430000      DO 330 K=1,N
30480000      DO 330 I=1,N
30530000      IF(PIZ(K)-1.) 340,330,340
30580000  340  A(I,K)=A(I,K)*PIZ(K)
30630000  330  CONTINUE
30680000      RETURN
30730000      END

```

```

30780000
30830000
30880000
30930000
30980000
31030000      SUBROUTINE RAND (NPA,NRAND,MARKE,NFORM)
3108000000000
3113000000000
3118000000000      UNTERPROGRAMM REGELT EINGABE KARTE-RAND (ORIGINAL-PROGRAMM)
3123000000000
3128000000000
3133000000000      PARAMETER
3138000000000
3143000000000      NPA = NUMMER DES EINGABERANDES
3148000000000      NRAND = HANDNUMMER DES VORHERGEHENDEN LAUFES
3153000000000      NFORM = ANZAHL DER FORMATKARTEN (BEI EINLESEN ANZAHL DER)
3158000000000      MARKE = SCHALTEN FÜR EINGABEART
3163000000000      - FÜR KARTE EINGABE

```

6800000000
7300000000
7800000000
8300000000
8800000000

1 = DEZIMALE EINGABE AUF KARTEN
2 = DEZIMALE EINGABE AUF BAND
3 = BINÄRE EINGABE

930000 IF (NBA .EQ. 0) NBA = 60
980000 IF (NFORM .GT. 0) GOTO 4
030000 MARKE = 3
080000 GOTO 7
130000 4 IF (NEA .NE. 60) GOTO 5
180000 MARKE = 1
230000 GOTO 11
280000 6 MARKE = 2
330000 7 IF (NEA .LT. 20 .OR. NEA .GT. 40 .AND. NEA .LT. 80) GOTO 10
380000 IF (NEA-NBAND) 0,13,0
430000 9 REWIND NEA
480000 11 IF (NBAND .NE. 60 .AND. NBAND .NE. 0) REWIND NBAND
530000 NBAND = NEA
580000 13 RETURN
630000 16 MARKE = 0
680000 RETURN
730000 END

030000 SUBROUTINE TRAFO (X,ITRC,NIV,NV1,V2,NTR,MF)

0800000000
1300000000
1800000000 TRANSFORMATIONSUNTERPROGRAMM
2300000000

2800000000
3300000000 PARAMETER
3800000000 X = FALLVEKTOR
4300000000 ITRC = TRANSFORMATIONS-CODE
4800000000 NIV = NUMMER DER TRANSFORMIERTEN VARIABLEN
5300000000 NV1 = NUMMER DER ZU TRANSFORMIERENDEN VARIABLEN
5800000000 V2 = KONSTANTE ODER 2. VARIABLE
6300000000 NTR = ANZAHL DER TRANSFORMATIONEN
6800000000 MF = SCHALTER FÜR FEHLERBEHANDLUNG
7300000000

7800000000
8300000000 VORSICHT BEI MANCHEN PROGRAMMEN ERSCHEINEN
8800000000 X UND ITRC IM COMMON-BLOCK
9300000000
9800000000

030000 DIMENSION X(50),ITRC(50),NIV(1),NV1(50),V2(50)
080000 MF = 0

130000 DO 1000 I=1,NTR

180000 K=NIV(I)

230000 L=NV1(I)

280000 M=V2(I)

330000 IQ=ITRC(I)

380000 IF (X(L) .GT. 1.E22) GOTO 31

430000 GOTO (1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20),I
480000 - 18,19,20),I

530000 10 X(K)=X(L)+V2(I)

580000 GOTO 1000

630000 20 X(K)=X(L)*V2(I)

680000 GOTO 1000

730000 30 IF (X(L)) 31,4,21

780000 31 X(K)=V2(I)/X(L)

830000 GOTO 1000

```

34880000 40 IF (X(L)) 998,41,42
34930000 40 X(K) =
34980000 GOTO 1000
35030000 42 Y(K)=X(L)**V2(I)
35080000 CTO 1000
35130000 50 IF (V2(I)) 998,41,51
35180000 51 X(K)=V2(I)**X(L)
35230000 GOTO 1000
35280000 70 IF (X(M) .GT. 1.E73) 998,41,71
35330000 X(K)=X(L)*X(M)
35380000 GOTO 1000
35430000 70 IF (X(M) .GT. 1.E73) GOTO 998
35480000 X(K)=X(L)*X(M)
35530000 GOTO 1000
35580000 70 IF (X(M) .GT. 1.E73) GOTO 998
35630000 Y(K)=X(L) -X(M)
35680000 GOTO 1000
35730000 90 IF (X(M) .GT. 1.E73) GOTO 998
35780000 IF (X(M)) 91,998,91
35830000 91 X(K)=X(L)/X(M)
35880000 GOTO 1000
35930000 100 IF (X(M) .GT. 1.E73) GOTO 998
35980000 IF (X(L)) 998,41,101
36030000 101 X(K)=X(L)**X(M)
36080000 GOTO 1000
36130000 110 IF (X(L)) 998,41,111
36180000 111 X(K) = SQRT(X(L))
36230000 GOTO 1000
36280000 120 X(K) = EXP (X(L))
36330000 GOTO 1000
36380000 130 IF (X(L)) 998,41,131
36430000 131 X(K)=ALOG(X(L))
36480000 GOTO 1000
36530000 140 IF (X(L)) 998,998,141
36580000 141 X(K)=ALOG(X(L)) *0.434294482
36630000 GOTO 1000
36680000 150 X(K)=SIN(X(L))
36730000 GOTO 1000
36780000 160 X(K)=COS(X(L))
36830000 GOTO 1000
36880000 170 X(K)=ATAN(X(L))
36930000 GOTO 1000
36980000 180 IF (ABS(X(L)) = 1.0) 181,181,998
37030000 181 X(K)= ATAN (X(L) / SQRT (1 - Y(L)** 2))
37080000 GOTO 1000
37130000 182 X(K)=SIN(1.0,X(L))*1.57079633
37180000 GOTO 1000
37230000 190 IF (X(L) .LT. V2(I)) GOTO 41
37280000 191 X(K)=1.0
37330000 GOTO 1000
37380000 200 IF (X(M) .GT. 1.E73) GOTO 998
37430000 IF (X(L) .LT. X(M)) GOTO 41
37480000 GOTO 191
37530000 998 IF = 1
37580000 998 X(K) = 1.E74
37630000 1000 GOTO 1000
37680000 998 IF = 1
37730000 998 IF = 1
37780000 998 IF = 1
37830000 998 IF = 1
37880000 998 IF = 1
37930000 998 IF = 1
37980000 998 IF = 1
38030000 998 IF = 1

```

```

8000000000 DAS PROGRAMM SUCHT DIE NAECHSTE RUFE-ODER LADFKARTE,
3000000000 GIBT DIE WERTE DER PARAMETER IN M ZURUECK BZW. LAEUFET AUF STOP.
8000000000 FEHLERHAFTER ODER ANDERE KARTEN ERZEUGEN EINE FEHLERMELDUNG,
3000000000 DIE AUCH DURCH 2 ENTRY'S ERREICHT WERDEN KANN (FEHLER1, FEHLER2).
8000000000
3000000000 DIMENSION M(14)
8000000000
3000000000 IDENT MUSS IM COMMON-BLOCK ERSCHEINEN
8000000000
3000000000 COMMON IDENT(19)
8000000000
3000000000 PARAMETER
8000000000
3000000000 M      = UEBERGABEVEKTOR
3000000000 NN      = LAENGE DES UEBERGABEVEKTORS
8000000000 MARKE = SCHALTER FUER EINGABEARTEN (DEZIMAL ODER BINAR)
3000000000 NBAND = BANDNUMMER DES VORHERGEHENDEN LAUFS
8000000000
3000000000
8000000000 INTEGER RUFE, ENDE
3000000000 DATA RUFE/4H RUFE/, ENDE/4H ENDE/, NPARAM/4H PARAM/
8000000000 MWEICH = 1
3000000000 1  READ(5,10)NRUF,(IDENT(I),I=1,19)
8000000000 IF (NRUF.EQ.RUFE) GO TO 4
3000000000 IF (NRUF.NE.ENDE) GO TO 3
5000000000 IF (NRUF.EQ.ENDE) STOP 999
8000000000 IF (MARKE.EQ.1) GO TO 2
3000000000 PEWIND NEAND
8000000000 2  STOP
3000000000 3  IF (MWEICH.NE.1) GO TO 1
8000000000 IFCS = 1
3000000000 GO TO 6
8000000000 4  READ(5,20)NPAK,(^ (I),I=1,NN)
2000000000 IF (NPAR .EQ. NPARAM) GO TO 5
7000000000 IFCS = 2
2000000000 GO TO 6
7000000000 5  CONTINUE
2000000000 RETURN
7000000000
2000000000 FEHLEREINGABE
7000000000
2000000000 ENTRY FEHLER1
7000000000 IFCS = IFC
2000000000 6  PRINT 11, IFCS
7000000000 GO TO 8
2000000000
7000000000 ENTRY FEHLER2
2000000000 IFCS = IFC
7000000000 IFCS = IFC2
2000000000 PRINT 11, IFCS
7000000000 PRINT 12, IFC2S
2000000000 8  PRINT 13
7000000000 MWEICH = 2
2000000000 GO TO 1
7000000000 10 FORMAT (1A4,1A4)
2000000000 11 FORMAT (/////' ',A,4(10*'), //,'FEHLER1: ',A,4(10*'),
7000000000 1S(10*'))

```

```

41200000 17 FORMAT ('1. X, 2. Y, 3. SI, 4. N1, 5. N2, 6. Z, 7. W, 8. E, 9. F, 10. A, 11. B, 12. C, 13. D, 14. E, 15. F, 16. G, 17. H, 18. I, 19. J, 20. K, 21. L, 22. M, 23. N, 24. O, 25. P, 26. Q, 27. R, 28. S, 29. T, 30. U, 31. V, 32. W, 33. X, 34. Y, 35. Z, 36. A, 37. B, 38. C, 39. D, 40. E, 41. F, 42. G, 43. H, 44. I, 45. J, 46. K, 47. L, 48. M, 49. N, 50. O, 51. P, 52. Q, 53. R, 54. S, 55. T, 56. U, 57. V, 58. W, 59. X, 60. Y, 61. Z, 62. A, 63. B, 64. C, 65. D, 66. E, 67. F, 68. G, 69. H, 70. I, 71. J, 72. K, 73. L, 74. M, 75. N, 76. O, 77. P, 78. Q, 79. R, 80. S, 81. T, 82. U, 83. V, 84. W, 85. X, 86. Y, 87. Z, 88. A, 89. B, 90. C, 91. D, 92. E, 93. F, 94. G, 95. H, 96. I, 97. J, 98. K, 99. L, 100. M, 101. N, 102. O, 103. P, 104. Q, 105. R, 106. S, 107. T, 108. U, 109. V, 110. W, 111. X, 112. Y, 113. Z, 114. A, 115. B, 116. C, 117. D, 118. E, 119. F, 120. G, 121. H, 122. I, 123. J, 124. K, 125. L, 126. M, 127. N, 128. O, 129. P, 130. Q, 131. R, 132. S, 133. T, 134. U, 135. V, 136. W, 137. X, 138. Y, 139. Z, 140. A, 141. B, 142. C, 143. D, 144. E, 145. F, 146. G, 147. H, 148. I, 149. J, 150. K, 151. L, 152. M, 153. N, 154. O, 155. P, 156. Q, 157. R, 158. S, 159. T, 160. U, 161. V, 162. W, 163. X, 164. Y, 165. Z, 166. A, 167. B, 168. C, 169. D, 170. E, 171. F, 172. G, 173. H, 174. I, 175. J, 176. K, 177. L, 178. M, 179. N, 180. O, 181. P, 182. Q, 183. R, 184. S, 185. T, 186. U, 187. V, 188. W, 189. X, 190. Y, 191. Z, 192. A, 193. B, 194. C, 195. D, 196. E, 197. F, 198. G, 199. H, 200. I, 201. J, 202. K, 203. L, 204. M, 205. N, 206. O, 207. P, 208. Q, 209. R, 210. S, 211. T, 212. U, 213. V, 214. W, 215. X, 216. Y, 217. Z, 218. A, 219. B, 220. C, 221. D, 222. E, 223. F, 224. G, 225. H, 226. I, 227. J, 228. K, 229. L, 230. M, 231. N, 232. O, 233. P, 234. Q, 235. R, 236. S, 237. T, 238. U, 239. V, 240. W, 241. X, 242. Y, 243. Z, 244. A, 245. B, 246. C, 247. D, 248. E, 249. F, 250. G, 251. H, 252. I, 253. J, 254. K, 255. L, 256. M, 257. N, 258. O, 259. P, 260. Q, 261. R, 262. S, 263. T, 264. U, 265. V, 266. W, 267. X, 268. Y, 269. Z, 270. A, 271. B, 272. C, 273. D, 274. E, 275. F, 276. G, 277. H, 278. I, 279. J, 280. K, 281. L, 282. M, 283. N, 284. O, 285. P, 286. Q, 287. R, 288. S, 289. T, 290. U, 291. V, 292. W, 293. X, 294. Y, 295. Z, 296. A, 297. B, 298. C, 299. D, 300. E, 301. F, 302. G, 303. H, 304. I, 305. J, 306. K, 307. L, 308. M, 309. N, 310. O, 311. P, 312. Q, 313. R, 314. S, 315. T, 316. U, 317. V, 318. W, 319. X, 320. Y, 321. Z, 322. A, 323. B, 324. C, 325. D, 326. E, 327. F, 328. G, 329. H, 330. I, 331. J, 332. K, 333. L, 334. M, 335. N, 336. O, 337. P, 338. Q, 339. R, 340. S, 341. T, 342. U, 343. V, 344. W, 345. X, 346. Y, 347. Z, 348. A, 349. B, 350. C, 351. D, 352. E, 353. F, 354. G, 355. H, 356. I, 357. J, 358. K, 359. L, 360. M, 361. N, 362. O, 363. P, 364. Q, 365. R, 366. S, 367. T, 368. U, 369. V, 370. W, 371. X, 372. Y, 373. Z, 374. A, 375. B, 376. C, 377. D, 378. E, 379. F, 380. G, 381. H, 382. I, 383. J, 384. K, 385. L, 386. M, 387. N, 388. O, 389. P, 390. Q, 391. R, 392. S, 393. T, 394. U, 395. V, 396. W, 397. X, 398. Y, 399. Z, 400. A, 401. B, 402. C, 403. D, 404. E, 405. F, 406. G, 407. H, 408. I, 409. J, 410. K, 411. L, 412. M, 413. N, 414. O, 415. P, 416. Q, 417. R, 418. S, 419. T, 420. U, 421. V, 422. W, 423. X, 424. Y, 425. Z, 426. A, 427. B, 428. C, 429. D, 430. E, 431. F, 432. G, 433. H, 434. I, 435. J, 436. K, 437. L, 438. M, 439. N, 440. O, 441. P, 442. Q, 443. R, 444. S, 445. T, 446. U, 447. V, 448. W, 449. X, 450. Y, 451. Z, 452. A, 453. B, 454. C, 455. D, 456. E, 457. F, 458. G, 459. H, 460. I, 461. J, 462. K, 463. L, 464. M, 465. N, 466. O, 467. P, 468. Q, 469. R, 470. S, 471. T, 472. U, 473. V, 474. W, 475. X, 476. Y, 477. Z, 478. A, 479. B, 480. C, 481. D, 482. E, 483. F, 484. G, 485. H, 486. I, 487. J, 488. K, 489. L, 490. M, 491. N, 492. O, 493. P, 494. Q, 495. R, 496. S, 497. T, 498. U, 499. V, 500. W, 501. X, 502. Y, 503. Z, 504. A, 505. B, 506. C, 507. D, 508. E, 509. F, 510. G, 511. H, 512. I, 513. J, 514. K, 515. L, 516. M, 517. N, 518. O, 519. P, 520. Q, 521. R, 522. S, 523. T, 524. U, 525. V, 526. W, 527. X, 528. Y, 529. Z, 530. A, 531. B, 532. C, 533. D, 534. E, 535. F, 536. G, 537. H, 538. I, 539. J, 540. K, 541. L, 542. M, 543. N, 544. O, 545. P, 546. Q, 547. R, 548. S, 549. T, 550. U, 551. V, 552. W, 553. X, 554. Y, 555. Z, 556. A, 557. B, 558. C, 559. D, 560. E, 561. F, 562. G, 563. H, 564. I, 565. J, 566. K, 567. L, 568. M, 569. N, 570. O, 571. P, 572. Q, 573. R, 574. S, 575. T, 576. U, 577. V, 578. W, 579. X, 580. Y, 581. Z, 582. A, 583. B, 584. C, 585. D, 586. E, 587. F, 588. G, 589. H, 590. I, 591. J, 592. K, 593. L, 594. M, 595. N, 596. O, 597. P, 598. Q, 599. R, 600. S, 601. T, 602. U, 603. V, 604. W, 605. X, 606. Y, 607. Z, 608. A, 609. B, 610. C, 611. D, 612. E, 613. F, 614. G, 615. H, 616. I, 617. J, 618. K, 619. L, 620. M, 621. N, 622. O, 623. P, 624. Q, 625. R, 626. S, 627. T, 628. U, 629. V, 630. W, 631. X, 632. Y, 633. Z, 634. A, 635. B, 636. C, 637. D, 638. E, 639. F, 640. G, 641. H, 642. I, 643. J, 644. K, 645. L, 646. M, 647. N, 648. O, 649. P, 650. Q, 651. R, 652. S, 653. T, 654. U, 655. V, 656. W, 657. X, 658. Y, 659. Z, 660. A, 661. B, 662. C, 663. D, 664. E, 665. F, 666. G, 667. H, 668. I, 669. J, 670. K, 671. L, 672. M, 673. N, 674. O, 675. P, 676. Q, 677. R, 678. S, 679. T, 680. U, 681. V, 682. W, 683. X, 684. Y, 685. Z, 686. A, 687. B, 688. C, 689. D, 690. E, 691. F, 692. G, 693. H, 694. I, 695. J, 696. K, 697. L, 698. M, 699. N, 700. O, 701. P, 702. Q, 703. R, 704. S, 705. T, 706. U, 707. V, 708. W, 709. X, 710. Y, 711. Z, 712. A, 713. B, 714. C, 715. D, 716. E, 717. F, 718. G, 719. H, 720. I, 721. J, 722. K, 723. L, 724. M, 725. N, 726. O, 727. P, 728. Q, 729. R, 730. S, 731. T, 732. U, 733. V, 734. W, 735. X, 736. Y, 737. Z, 738. A, 739. B, 740. C, 741. D, 742. E, 743. F, 744. G, 745. H, 746. I, 747. J, 748. K, 749. L, 750. M, 751. N, 752. O, 753. P, 754. Q, 755. R, 756. S, 757. T, 758. U, 759. V, 760. W, 761. X, 762. Y, 763. Z, 764. A, 765. B, 766. C, 767. D, 768. E, 769. F, 770. G, 771. H, 772. I, 773. J, 774. K, 775. L, 776. M, 777. N, 778. O, 779. P, 780. Q, 781. R, 782. S, 783. T, 784. U, 785. V, 786. W, 787. X, 788. Y, 789. Z, 790. A, 791. B, 792. C, 793. D, 794. E, 795. F, 796. G, 797. H, 798. I, 799. J, 800. K, 801. L, 802. M, 803. N, 804. O, 805. P, 806. Q, 807. R, 808. S, 809. T, 810. U, 811. V, 812. W, 813. X, 814. Y, 815. Z, 816. A, 817. B, 818. C, 819. D, 820. E, 821. F, 822. G, 823. H, 824. I, 825. J, 826. K, 827. L, 828. M, 829. N, 830. O, 831. P, 832. Q, 833. R, 834. S, 835. T, 836. U, 837. V, 838. W, 839. X, 840. Y, 841. Z, 842. A, 843. B, 844. C, 845. D, 846. E, 847. F, 848. G, 849. H, 850. I, 851. J, 852. K, 853. L, 854. M, 855. N, 856. O, 857. P, 858. Q, 859. R, 860. S, 861. T, 862. U, 863. V, 864. W, 865. X, 866. Y, 867. Z, 868. A, 869. B, 870. C, 871. D, 872. E, 873. F, 874. G, 875. H, 876. I, 877. J, 878. K, 879. L, 880. M, 881. N, 882. O, 883. P, 884. Q, 885. R, 886. S, 887. T, 888. U, 889. V, 890. W, 891. X, 892. Y, 893. Z, 894. A, 895. B, 896. C, 897. D, 898. E, 899. F, 900. G, 901. H, 902. I, 903. J, 904. K, 905. L, 906. M, 907. N, 908. O, 909. P, 910. Q, 911. R, 912. S, 913. T, 914. U, 915. V, 916. W, 917. X, 918. Y, 919. Z, 920. A, 921. B, 922. C, 923. D, 924. E, 925. F, 926. G, 927. H, 928. I, 929. J, 930. K, 931. L, 932. M, 933. N, 934. O, 935. P, 936. Q, 937. R, 938. S, 939. T, 940. U, 941. V, 942. W, 943. X, 944. Y, 945. Z, 946. A, 947. B, 948. C, 949. D, 950. E, 951. F, 952. G, 953. H, 954. I, 955. J, 956. K, 957. L, 958. M, 959. N, 960. O, 961. P, 962. Q, 963. R, 964. S, 965. T, 966. U, 967. V, 968. W, 969. X, 970. Y, 971. Z, 972. A, 973. B, 974. C, 975. D, 976. E, 977. F, 978. G, 979. H, 980. I, 981. J, 982. K, 983. L, 984. M, 985. N, 986. O, 987. P, 988. Q, 989. R, 990. S, 991. T, 992. U, 993. V, 994. W, 995. X, 996. Y, 997. Z, 998. A, 999. B, 1000. C, 1001. D, 1002. E, 1003. F, 1004. G, 1005. H, 1006. I, 1007. J, 1008. K, 1009. L, 1010. M, 1011. N, 1012. O, 1013. P, 1014. Q, 1015. R, 1016. S, 1017. T, 1018. U, 1019. V, 1020. W, 1021. X, 1022. Y, 1023. Z, 1024. A, 1025. B, 1026. C, 1027. D, 1028. E, 1029. F, 1030. G, 1031. H, 1032. I, 1033. J, 1034. K, 1035. L, 1036. M, 1037. N, 1038. O, 1039. P, 1040. Q, 1041. R, 1042. S, 1043. T, 1044. U, 1045. V, 1046. W, 1047. X, 1048. Y, 1049. Z, 1050. A, 1051. B, 1052. C, 1053. D, 1054. E, 1055. F, 1056. G, 1057. H, 1058. I, 1059. J, 1060. K, 1061. L, 1062. M, 1063. N, 1064. O, 1065. P, 1066. Q, 1067. R, 1068. S, 1069. T, 1070. U, 1071. V, 1072. W, 1073. X, 1074. Y, 1075. Z, 1076. A, 1077. B, 1078. C, 1079. D, 1080. E, 1081. F, 1082. G, 1083. H, 1084. I, 1085. J, 1086. K, 1087. L, 1088. M, 1089. N, 1090. O, 1091. P, 1092. Q, 1093. R, 1094. S, 1095. T, 1096. U, 1097. V, 1098. W, 1099. X, 1100. Y, 1101. Z, 1102. A, 1103. B, 1104. C, 1105. D, 1106. E, 1107. F, 1108. G, 1109. H, 1110. I, 1111. J, 1112. K, 1113. L, 1114. M, 1115. N, 1116. O, 1117. P, 1118. Q, 1119. R, 1120. S, 1121. T, 1122. U, 1123. V, 1124. W, 1125. X, 1126. Y, 1127. Z, 1128. A, 1129. B, 1130. C, 1131. D, 1132. E, 1133. F, 1134. G, 1135. H, 1136. I, 1137. J, 1138. K, 1139. L, 1140. M, 1141. N, 1142. O, 1143. P, 1144. Q, 1145. R, 1146. S, 1147. T, 1148. U, 1149. V, 1150. W, 1151. X, 1152. Y, 1153. Z, 1154. A, 1155. B, 1156. C, 1157. D, 1158. E, 1159. F, 1160. G, 1161. H, 1162. I, 1163. J, 1164. K, 1165. L, 1166. M, 1167. N, 1168. O, 1169. P, 1170. Q, 1171. R, 1172. S, 1173. T, 1174. U, 1175. V, 1176. W, 1177. X, 1178. Y, 1179. Z, 1180. A, 1181. B, 1182. C, 1183. D, 1184. E, 1185. F, 1186. G, 1187. H, 1188. I, 1189. J, 1190. K, 1191. L, 1192. M, 1193. N, 1194. O, 1195. P, 1196. Q, 1197. R, 1198. S, 1199. T, 1200. U, 1201. V, 1202. W, 1203. X, 1204. Y, 1205. Z, 1206. A, 1207. B, 1208. C, 1209. D, 1210. E, 1211. F, 1212. G, 1213. H, 1214. I, 1215. J, 1216. K, 1217. L, 1218. M, 1219. N, 1220. O, 1221. P, 1222. Q, 1223. R, 1224. S, 1225. T, 1226. U, 1227. V, 1228. W, 1229. X, 1230. Y, 1231. Z, 1232. A, 1233. B, 1234. C, 1235. D, 1236. E, 1237. F, 1238. G, 1239. H, 1240. I, 1241. J, 1242. K, 1243. L, 1244. M, 1245. N, 1246. O, 1247. P, 1248. Q, 1249. R, 1250. S, 1251. T, 1252. U, 1253. V, 1254. W, 1255. X, 1256. Y, 1257. Z, 1258. A, 1259. B, 1260. C, 1261. D, 1262. E, 1263. F, 1264. G, 1265. H, 1266. I, 1267. J, 1268. K, 1269. L, 1270. M, 1271. N, 1272. O, 1273. P, 1274. Q, 1275. R, 1276. S, 1277. T, 1278. U, 1279. V, 1280. W, 1281. X, 1282. Y, 1283. Z, 1284. A, 1285. B, 1286. C, 1287. D, 1288. E, 1289. F, 1290. G, 1291. H, 1292. I, 1293. J, 1294. K, 1295. L, 1296. M, 1297. N, 1298. O, 1299. P, 1300. Q, 1301. R, 1302. S, 1303. T, 1304. U, 1305. V, 1306. W, 1307. X, 1308. Y, 1309. Z, 1310. A, 1311. B, 1312. C, 1313. D, 1314. E, 1315. F, 1316. G, 1317. H, 1318. I, 1319. J, 1320. K, 1321. L, 1322. M, 1323. N, 1324. O, 1325. P, 1326. Q, 1327. R, 1328. S, 1329. T, 1330. U, 1331. V, 1332. W, 1333. X, 1334. Y, 1335. Z, 1336. A, 1337. B, 1338. C, 1339. D, 1340. E, 1341. F, 1342. G, 1343. H, 1344. I, 1345. J, 1346. K, 1347. L, 1348. M, 1349. N, 1350. O, 1351. P, 1352. Q, 1353. R, 1354. S, 1355. T, 1356. U, 1357. V, 1358. W, 1359. X, 1360. Y, 1361. Z, 1362. A, 1363. B, 1364. C, 1365. D, 1366. E, 1367. F, 1368. G, 1369. H, 1370. I, 1371. J, 1372. K, 1373. L, 1374. M, 1375. N, 1376. O, 1377. P, 1378. Q, 1379. R, 1380. S, 1381. T, 1382. U, 1383. V, 1384. W, 1385. X, 1386. Y, 1387. Z, 1388. A, 1389. B, 1390. C, 1391. D, 1392. E, 1393. F, 1394. G, 1395. H, 1396. I, 1397. J, 1398. K, 1399. L, 1400. M, 1401. N, 1402. O, 1403. P, 1404. Q, 1405. R, 1406. S, 1407. T, 1408. U, 1409. V, 1410. W, 1411. X, 1412. Y, 1413. Z, 1414. A, 1415. B, 1416. C, 1417. D, 1418. E, 1419. F, 1420. G, 1421. H, 1422. I, 1423. J, 1424. K, 1425. L, 1426. M, 1427. N, 1428. O, 1429. P, 1430. Q, 1431. R, 1432. S, 1433. T, 1434. U, 1435. V, 1436. W, 1437. X, 1438. Y, 1439. Z, 1440. A, 1441. B, 1442. C, 1443. D, 1444. E, 1445. F, 1446. G, 1447. H, 1448. I, 1449. J, 1450. K, 1451. L, 1452. M, 1453. N, 1454. O, 1455. P, 1456. Q, 1457. R, 1458. S, 1459. T, 1460. U, 1461. V, 1462. W, 1463. X, 1464. Y, 1465. Z, 1466. A, 1467. B, 1468. C, 1469. D, 1470. E, 1471. F, 1472. G, 1473. H, 1474. I, 1475. J, 1476. K, 1477. L, 1478. M, 1479. N, 1480. O, 1481. P, 1482. Q, 1483. R, 1484. S, 1485. T, 1486. U, 1487. V, 1488. W, 1489. X, 1490. Y, 1491. Z, 1492. A, 1493. B, 1494. C, 1495. D, 1496. E, 1497. F, 1498. G, 1499. H, 1500. I, 1501. J, 1502. K, 1503. L, 1504. M, 1505. N, 1506. O, 1507. P, 1508. Q, 1509. R, 1510. S, 1511. T, 1512. U, 1513. V, 1514. W, 1515. X, 1516. Y, 1517. Z, 1518. A, 1519. B, 1520. C, 1521. D, 1522. E, 1523. F, 1524. G, 1525. H, 1526. I, 1527. J, 1528. K, 1529. L, 1530. M, 1531. N, 1532. O, 1533. P, 1534. Q, 1535. R, 1536. S, 1537. T, 1538. U, 1539. V, 1540. W, 1541. X, 1542. Y, 1543. Z, 1544. A, 1545. B, 1546. C, 1547. D, 1548. E, 1549. F, 1550. G, 1551. H, 1552. I, 1553. J, 1554. K, 1555. L, 1556. M, 1557. N, 1558. O, 1559. P, 1560. Q, 1561. R, 1562. S, 1563. T, 1564. U, 1565. V, 1566. W, 1567. X, 1568. Y, 1569. Z, 1570. A, 1571. B, 1572. C, 1573. D, 1574. E, 1575. F, 1576. G, 1577. H, 1578. I, 1579. J, 1580. K, 1581. L, 1582. M, 1583. N, 1584. O, 1585. P, 1586. Q, 1587. R, 1588. S, 1589. T, 1590. U, 1591. V, 1592. W, 1593. X, 1594. Y, 1595. Z, 1596. A, 1597. B, 1598. C, 1599. D, 1600. E, 1601. F, 1602. G, 1603. H, 1604. I, 1605. J, 1606. K, 1607. L, 1608. M, 1609. N, 1610. O, 1611. P, 1612. Q, 1613. R, 1614. S, 1615. T, 1616. U, 1617. V, 1618. W, 1619. X, 1620. Y, 1621. Z, 1622. A, 1623. B, 1624. C, 1625. D, 1626. E, 1627. F, 1628. G, 1629. H, 1630. I, 1631. J, 1632. K, 1633. L, 1634. M, 1635. N, 1636. O, 1637. P, 1638. Q, 1639. R, 1640. S, 1641. T, 1642. U, 1643. V, 1644. W, 1645. X, 1646. Y, 1647. Z, 1648. A, 1649. B, 1650. C, 1651. D, 1652. E, 1653. F, 1654. G, 1655. H, 1656. I, 1657. J, 1658. K, 1659. L, 1660. M, 1661. N, 1662. O, 1663. P, 1664. Q, 1665. R, 1666. S, 1667. T, 1668. U, 1669. V, 1670. W, 1671. X, 1672. Y, 1673. Z, 1674. A, 1675. B, 1676. C, 1677. D, 1678. E, 1679. F, 1680. G, 1681. H, 1
```

```

20000 WRITE(6,118)
70000 63 CONTINUE
20000 WRITE(6,107)
30000 WRITE(6,120)A
50000 WRITE(6,107)
7000000
2000000 BERECHNUNG DER DISKRIMINANZFUNKTIONSWERTE
7000000 UND DER INDIVIDUELLEN RISIKOWERTE
2000000
7000000
2000000 ABRUFEN DER DATEN.
7000000
20000 LF5=12
70000 N(1)=N1
20000 N(2)=N2
70000 REWIND LF5
20000 DO 200 IZ=1,2
70000 KV=N(IZ)
20000 DO 192 IK=1,KV
70000 READ(LF5) (X(IL),IL=1,NK)
20000 RI=0.
70000 DO 64 I=1,NK
20000 RI=RI + E(I) * X(I)
70000 64 CONTINUE
20000 RI=A + RI
70000 F=1./(1.+EXP(-RI))
20000 Z(IK,IZ)=RI
70000 W(IF,IZ)=F
20000 192 CONTINUE
70000 200 CONTINUE
2000000
7000000 FORMATANWEISUNGEN.
2000000
70000 107 FORMAT(10X,64('-'))
20000 108 FORMAT(10X,33('-') ,///)
70000 109 FORMAT(10X,'UND STANDARDISIERTE KOEFFIZIENTEN')
20000 110 FORMAT(1H1)
70000 111 FORMAT(10X,'KOEFFIZIENTEN DER LINEAREN DISKRIMINANZFUNKTION, STA
20000 TAPDABEICHUNGEN')
70000 115 FORMAT(10X,69('-') ,/)
20000 116 FORMAT(10X,'I RISIKO- I KOEFFIZIENTEN I STANDARD- I KOFF
70000 ZIENTEN I')
20000 117 FORMAT(10X,'I FAKTORYEN I (MAT.DIMENS.) I ABWEICHUNG I (STA
70000 T. DIV.) I')
20000 118 FORMAT(10X,'I',11X,'I',17X,'I',14X,'I',17X,'I')
70000 119 FORMAT(10X,'I',13,'.FAKTOR I',3X,F11.8,3X,'I',2X,F10.7,2X,'I',3X
20000 111.5,3X,'I')
30000 120 FORMAT(10X,'I',10X,'KOEFFIZIENT A =',F13.8,4X,'I')
70000 RETURN
20000 END

```

Lebenslauf

Am 5. Dezember 1948 wurde ich als zweiter Sohn der Eheleute Alfred und Annemarie Duhme, geb. Frahm, in Bochum geboren.

Von April 1955 bis Juli 1956 besuchte ich die Volksschule Friederikastraße in Bochum. Wegen beruflicher Versetzung des Vaters zogen wir im August 1956 nach Dortmund um. Dort trat ich in die Berswordt-Gemeinschaftsschule ein. Nach bestandener Aufnahmeprüfung wechselte ich Ostern 1959 auf das Max-Planck-Gymnasium in Dortmund, an dem ich am 4. Juli 1967 die Reifeprüfung ablegte.

Von Oktober 1967 bis März 1969 leistete ich meinen Grundwehrdienst als Panzergrenadier bei der Bundeswehr in Handorf bei Münster ab.

Im Wintersemester 1969/70 nahm ich das Studium der Mathematik mit Nebenfach Wirtschaftswissenschaften an der Ruhr-Universität Bochum auf.

Nachdem ich im Juli 1971 das Vordiplom bestanden hatte, immatrikulierte ich mich zum Wintersemester 1971/72 an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, wo ich im Juli 1975 die Hauptdiplomprüfung in Mathematik mit Nebenfach Betriebswirtschaftslehre mit Erfolg ablegte.

Im April 1974 heiratete ich die Fachlehrerin Marita Kampmann. Im Mai 1975 wurde unsere erste Tochter geboren, im November 1977 adoptierten wir unsere zweite Tochter.

Am 1. September 1975 wurde ich als wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Erlangen-Nürnberg im Rahmen des Forschungsprojektes "Berufskrebsstudie" angestellt. Seit dem 1. März 1977 bekleide ich am gleichen Institut die Stelle eines Verwalters der Dienstgeschäfte eines wissenschaftlichen Assistenten.

